

U.PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

IMPORTÂNCIA MÉDICO-LEGAL DOS METAIS ESSENCIAIS: COBRE E ZINCO.

Mariana Filipe de Figueiredo Rocha Semedo.

Dissertação de Mestrado em Medicina Legal

2014

Mariana Filipe de Figueiredo Rocha Semedo.

**“Importância Médico-Legal dos Metais Essenciais:
Cobre e Zinco.”**

**Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em
Medicina Legal submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto**

**Orientador - Professora Doutora Mónica Cunha
Categoria - Professora Adjunta convidada da ESEP
(Escola Superior Enfermagem do Porto)
Afiliação - ESEP (Escola Superior Enfermagem do
Porto)**

Universidade do Porto
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar
Mestrado de Medicina Legal

Mariana Filipe de Figueiredo Rocha Semedo.

OBJECTIVO

Os metais, apesar da conotação da própria designação, são necessários para muitas das funções vitais do organismo humano. A ausência de alguns deles pode originar sérias doenças, mas por outro lado, a sua existência pode causar toxicidade. Mesmo aqueles metais considerados essenciais para o organismo, nomeadamente o cobre e o zinco, podem em determinadas situações ser extremamente tóxicos para o ser humano.

O objetivo deste trabalho foi o de, através da Técnica de Microscopia Eletrónica de Varrimento Acoplada à Microanálise por Raios-X (SEM-XRM), comparar de uma forma qualitativa e semi-quantitativa o conteúdo de cobre e zinco em tecido tumoral (tecido de doentes sujeitos a nefrectomia total ou parcial) e tecido controlo, tecido adjacente ao tecido tumoral.

RESUMO

Nos dias de hoje, existe uma necessidade de conhecer e perceber o funcionamento das intoxicações causadas por metais no organismo humano, já que há possibilidade constante de uma exposição ocupacional e laboral.

Os metais são necessários para muitas das funções vitais do organismo humano, como é o caso do cobre e do zinco, sendo que a sua ausência pode causar graves doenças. Mas e apesar disto, como também é conhecido, os metais, quando presentes em excesso exercem o seu efeito de toxicidade, que por sua vez, pode estar associado a vários fenómenos deletérios como é o caso da carcinogénese, já bem descrito na bibliografia. Desta forma, é importante perceber, que sem os metais essenciais ao organismo, como são exemplo o cobre e o zinco, o organismo humano não conseguiria manter o bom funcionamento do seu metabolismo. É necessário ter em conta, também, que uma das doenças mais proeminentes nos dias que correm e que mais morte causa, é o carcinoma. Para além dos componentes tóxicos, existem fatores etiológicos relacionados com o possível aparecimento do cancro, como por exemplo o tabagismo, obesidade e hipertensão, muito presentes no dia-a-dia do ser humano.

Neste trabalho foi estudada a possível relação entre presença de metais, (neste caso os dois considerados essenciais), em tecido tumoral e, utilizando-se como tecido controlo, o tecido adjacente ao tumoral.

Através da Técnica de Microscopia Eletrónica de Varrimento Acoplada à Microanálise por Raios-X (SEM-XRM), fez-se de forma qualitativa, e semi-quantitativa, a comparação entre o tecido tumoral de carcinoma renal e o tecido adjacente (controlo) à presença do cobre e zinco. Para que fosse possível proceder a esta investigação, as amostras estudadas foram processadas e posteriormente observadas ao Microscópio Eletrónico de Varrimento, no Centro de Materiais da Universidade do Porto (CEMUP).

Os resultados obtidos permitiram verificar a existência de cobre e zinco nas amostras de tecido tumoral estudado mas nas amostras controlo (tecido adjacente ao tecido tumoral), estes elementos não foram encontrados.

Este trabalho contribui assim, com dados originais e com interesse médico-legal, que vêm complementar resultados já publicados (Brys, M. *et al.*, 1997; Ogunlewe, J.O. *et al.*, 1989; e Hardell, L. *et al.*, 1994), acerca da existência de metais no organismo humano e da influência que estes poderão ter na carcinogénese.

Palavras-chave: Metais Essenciais, Metais Pesados, Cobre (Cu), Zinco (Zn), Carcinogénese, Carcinoma Renal, SEM-XRM

ABSTRACT

Nowadays, is important to know and understand the operation of intoxication caused by metals in the human body, since there is the constant possibility of an occupational and labor exposure.

Metals are necessary for many human body's vital functions, such as copper and zinc, where its absence can lead to serious diseases. But and despite that, as its also known, when metals are in excess, they exert their toxicity effect and this fact can be associated with several phenomena such as carcinogenesis, already described in the literature. So, it is important to realize that without the organism's essential metals, such as copper and zinc, the human body could not maintain the proper operation their metabolism. It is necessary to take into account that one of the most prominent diseases and that cause a larger number of deaths, in these days, is the carcinoma. In addition to the toxic components, there are etiological factors associated with the appearance of this disease, such as, smoking, obesity and hypertension, very present in human's being life.

In this work, the possible relation between the presence of metals (in this case the two considered essential) in tumor tissue and, using as control tissue, the tissue adjacent to the tumor, was studied.

Through, the application of the Scanning Electron Microscopy approach associated to X-Ray Microanalysis (SEM-XRM), it was made a qualitative and semi-quantitative comparison between the renal cell carcinoma tumor tissue and the adjacent tissue (control) in the presence of copper and zinc. To make it possible to carry out this investigation, the studied samples were processed and subsequently observed by Scanning Electron Microscopy, at the Materials Center of Porto's University (CEMUP).

The obtained results, showed the presence of copper and zinc in tumor tissue samples, but in control samples (adjacent tissue to the tumor tissue), these elements were not found.

This work contributes with original information and medico-legal interest, which complement already published results (Brys, M. *et al.*, 1997; Ogunlewe, J.O. *et al.*, 1989; e Hardell, L. *et al.*, 1994), about metals existence in the human body and the influence they will can have in carcinogenesis.

Keywords: Essential Metals, Heavy Metals, Copper (Cu), Zinc (Zn), Carcinogenesis, Renal Cell Carcinoma, SEM-XRM.

ÍNDICE

OBJECTIVO.....	1
RESUMO.....	2
ABSTRACT.....	3
INTRODUÇÃO.....	7 - 55
1. Medicina Legal.....	7
1.1 História da Medicina Legal.....	7
1.1.1 Período Antigo.....	7
1.1.2 Período Romano.....	8
1.1.3 Período Médio ou da Idade Média.....	8
1.1.4 Período Canônico.....	9
1.1.5 Período Moderno ou Científico.....	9
2. Organização médico-legal.....	10
2.1 A medicina legal como área pluridisciplinar.....	11
3. Toxicologia.....	12
4. Tabela Nacional de Incapacidades (TNI).....	14
5. Metais.....	17
5.1 Metais essenciais.....	19
5.1.1 Cobre.....	19

5.1.2 Zinco.....	22
5.1.3 Crómio.....	25
5.1.4 Níquel.....	26
5.1.5 Cobalto.....	28
5.2 Metais não essenciais.....	29
5.2.1 Mercúrio.....	29
5.2.2 Chumbo.....	32
5.2.3 Arsénio.....	35
5.2.4 Cádmio.....	37
6. Saúde Pública.....	40
7. Stress Oxidativo, Inflamação e Carcinogénese.....	43
8. Rim.....	48
8.1 Nefrotoxicidade.....	51
8.2 Lesão renal.....	52
8.3 Insuficiência Renal Aguda.....	53
8.4 Doença Renal Crónica.....	53
8.5 Carcinoma Renal.....	54
MATERIAIS E MÉTODOS.....	56 - 57
Técnica de Microscopia Eletrónica de Varrimento Acoplada à Microanálise por Raios-X	
RESULTADOS.....	58 - 72
Imagem 1.....	58

Imagem 2.....	61
Imagem 3.....	63
Imagem 4.....	65
Imagem 5.....	67
Imagem 6.....	69
Imagem 7.....	71
 DISCUSSÃO.....	 73-74
 CONCLUSÃO.....	 75
 BIBLIOGRAFIA.....	 76 - 85

INTRODUÇÃO

1. Medicina Legal

A Medicina Legal é uma especialidade médica de carácter eminentemente informativo, como referia Gérard Mémeteau, com imenso e inegável interesse social. A Medicina Legal não é a medicina dos mortos. Pelo contrário, são muitos mais os exames que se efetuam nos vivos e para os vivos do que aqueles em que se intervém no cadáver ou não vivo. ^[1,2]

Considera-se que a Medicina Legal possui um período especificamente científico a partir de 1602, com a publicação na Itália da obra de Fortunato Fidelis, à qual se seguiram estudos sobre este ramo da Medicina a serviço do Direito. No século XIX a ciência ganha finalmente autonomia, e sua conceituação básica, evoluiu rapidamente graças aos progressos do conhecimento humano, a invenção de novos aparelhos e descobertas de novas técnicas e padrões, cada vez mais precisos e fiéis. ^[2]

1.1 História da Medicina Legal

Como tudo, a Medicina Legal possui a sua história e esta divide-se em cinco períodos: Período Antigo, Período Romano, Período da Idade Média, Período Canônico e o Período Moderno ou Científico. ^[3]

1.1.1 Período Antigo

Considerada mais como uma arte do que ciência, a medicina era tida como uma profissão subalterna e procurava atribuir origens extraterrestres às doenças. Assim nesta perspectiva, a necrópsia era proibida, porque os eram cadáveres considerados sagrados. No Egito, os crimes de violência sexual eram condenados, quando o sujeito apresentasse ereção através da estimulação sexual desencadeada por virgens, que dançavam nuas ou com roupa transparente. Na China, por volta de 1240 a.C. foi elaborado o tratado “Hsi yuan lu”. Este tratado instruía sobre o exame post-mortem,

listava antídotos para venenos e dava orientações acerca de respiração artificial, era um valioso documento médico-legal. Havia apenas traços da medicina Judiciária, relativos à virgindade, à violação, ao homicídio, às lesões corporais e aos problemas de ordem moral. ^[4]

A legislação teológica foi-se transformando e finalmente deu-se a emancipação do Direito, graças ao Cristianismo e aos ideais morais de cada geração que nela foi introduzindo. ^[1]

1.1.2 Período Romano

Em Roma, anteriormente à reforma de Justiniano, a Lei atribuída a Numa Pompílio prescrevia a histerotomia na morte da mulher grávida. Antístio, médico, examinou as muitas feridas do cadáver de Júlio César e declarou apenas uma delas mortal. ^[1]

Segundo os relatos de Tito Lívio, um médico, examinou em praça pública o cadáver de Tarquínio, que teria sido assassinado e o de Germânico, suspeito de envenenamento. Assim, nessa época, os cadáveres eram examinados externamente por médicos. As necrópsias por respeito ao cadáver eram proscritas. ^[4]

Com a reforma, em Roma, emanciparam-se a Medicina e o Direito, como se depreende dos códigos de Justiniano, que têm implícita a Medicina Legal. E na Grécia Antiga verificou-se um aumento do interesse pela medicina. Hipócrates, entre 460 e 377 a.C., referiu noções isoladas de anatomia e fisiologia e Galeno, entre 131 e 210 d.C., fez experiências com animais e examinou os seus cadáveres. ^[1]

1.1.3 Período Médio ou da Idade Média

Foi durante este período (1248) que surgiu o livro chinês, Hsi Duam Yu (“A abolição de um erro”) umas das primeiras referências literárias forense. Este livro descreve diferentes marcas e ferimentos que poderiam auxiliar a distinguir entre estrangulamento e afogamento, e ajudar a distinguir se uma morte era acidental ou intencional. ^[4]

Nesse período houve contribuição mais direta do médico ao direito, e foi estabelecido que os julgamentos se devem apoiar no parecer dos médicos. Infelizmente, após Carlos Magno sobreveio na Idade Média a onda de vandalismo que extinguiu a Medicina Legal, substituindo-a pela prática absurda e cruel nórdico-germânica das provas inquisicionais em que a penalidade depende do dano causado, e às provas invoca-se o Juízo de Deus. Diz-

se inclusive que a Idade Média foi a “escuridão do pensamento humano” e, relativamente à medicina, a proibição da dissecação do cadáver impediu fortemente o seu desenvolvimento. ^[1]

1.1.4 Período Canónico

Este período existiu durante 400 anos, desde 1200 a 1600, e é dominado pelo Cristianismo que dá normas ao Direito Moderno dos povos civilizados através da codificação das Decretais dos Pontífices dos Concílios. Nesse período foi restabelecido o concurso das perícias médico-legais, como se depreende da bula do Papa Inocêncio III, em 1219, que trata dos ferimentos em juízo como revestidos de habitualidade. A sexologia é tratada exaustivamente nas Decretais, pois “a moralidade tem aí seus fundamentos”. O período Canónico é assinalado pela promulgação do Código Criminal Carolino (de Carlos V), em 1537. Este código conferiu obrigatoriedade à perícia médica estabelecendo que o perito deveria ajudar os juízes nos casos de feridas enforcamento envenenamentos homicídios infanticídio entre outras lesões. É o primeiro documento organizado de Medicina Judiciária e determina o parecer dos médicos antes das decisões dos juízes. Em 1575 surge o primeiro livro de Medicina Legal, de Ambroise Paré, intitulado “*Des rapports et des moyens d'embaumer les corps morts*”, sendo que em França, o seu autor foi reconhecido como o pai da Medicina Forense. ^[1]

1.1.5 Período Moderno ou Científico

Neste período, surgiu a grande investigação de condutas criminosas relacionadas com fenómenos de origem natural, química, física e psíquica. Através destes novos desenvolvimentos, surgiu uma nova ciência, a criminologia. ^[1]

Duas datas extremamente importantes para esta época foi 1602, em que se deu a publicação do livro intitulado “*De Relatoribus Libri Quator in Quibus e a Omnia quae in Forensibus ac Publicis Causis Medici Preferre Solent Plenissime Traduntur*”, de Fortunato Fidelis, em Palermo na Itália. E em 1621, Paulus Zacchias publica o verdadeiro tratado da disciplina, “*Quaestiones Medico Legales Opus Jurisperitis Maxime Necessarium Medicis Peritilis*”, obra monumental com 1200 páginas, distribuídas em três volumes. Esta magnífica obra compreendia tudo o que se sabia, tudo o que se estudou e toda a cultura

dos numerosos problemas médico-legais. Assim, Paulus Zacchias é considerado pela maioria dos autores como o verdadeiro fundador da Medicina Legal. ^[4]

No século XVII, a ciência passa a ser dominada sobretudo pelo saber, ficando o conhecimento das causas limitado ao campo da filosofia. Considera-se neste período que o homem científico é um homem confuso, perante as variadas concepções existentes, provenientes do renascimento. No que diz respeito à medicina esta confusão é refletida na apresentação de novas teorias. Porém, foi no século XIX que a Medicina Legal se firmou no conceito que a Justiça lhe proporcionou a partir do momento em que o presumido pode ser confirmado pelo exame necroscópico. No século XIX a ciência ganha finalmente a autonomia e o seu conceito básico evolui graças aos progressos do conhecimento humano, à invenção de novos aparelhos e às descobertas de novas técnicas e padrões, cada vez mais necessários e exatos. ^[4]

2. Organização médico-legal

A Medicina Legal é hoje uma ciência muito complexa, conhecida pela aplicação de conhecimentos biomédicos e de outros conhecimentos científicos às questões de direito, tais como o Civil, Penal, Constitucional, do Trabalho, e ainda Desportivo.

Segundo Lesseps Reys, devem considerar-se no âmbito da atividade da Medicina Legal, três grandes divisões: Medicina Legal Judiciária ou Forense, Medicina Legal Social e Direito Médico e Jurisprudência Médica. Na Medicina Legal Judiciária, nos termos das leis, os médicos são solicitados pelas instituições judiciárias para darem pareceres e efetuarem exames ou perícias médico-legais. É uma ciência auxiliar da Justiça e é exercida por médicos. A Medicina Legal Social tem como objetivo a verificação dos critérios médicos relativos às normas ou regulamentos que atribuem subsídios ou benefícios sociais na maternidade, doença, invalidez, velhice, pensões sociais, acidentes de trabalho, doenças profissionais, entre outros. É exercida por médicos no âmbito dos Serviços de Saúde. Por último, o Direito Médico e Jurisprudência Médica é uma atividade do âmbito do Direito que se dedica à elaboração das normas legais relativas ao exercício da Medicina. Os médicos e, em particular a Medicina Legal, podem intervir por solicitação dos juristas ou dos tribunais, com carácter consultivo ou pericial, tanto na elaboração das normas como na avaliação das infrações. ^[5]

A organização dos serviços de Medicina Legal é constituída pelo órgão de coordenação e planificação, órgãos consultivos e órgãos operativos. O órgão de coordenação e planificação é o órgão máximo da estrutura organizacional da Medicina Legal em Portugal e é chamado Conselho Superior de Medicina Legal, constituído pelos diretores dos três Institutos de Medicina Legal e por representantes do Procurador-Geral da República, do Diretor-Geral da Polícia Judiciária, do Conselho Superior da Magistratura e do Ministério da Justiça.^[5] Os órgãos consultivos são os Conselhos Médico-Legais, que funcionam junto de cada um dos Institutos de Medicina Legal. E, por fim, os órgãos operativos que são constituídos por órgãos operativos do sistema médico-legal português, ou seja, os Institutos de Medicina Legal, dependentes do Ministério da Justiça, nas três grandes cidades do Porto, Coimbra e Lisboa, onde existem e possuem serviços apetrechados para apoiar em toda a extensão da Medicina Legal em sentido amplo, os Gabinetes Médico-Legais, que podem ser criados junto dos Tribunais de Círculo, onde exercerão médicos especialistas (médicos-legistas) que apoiarão os peritos médicos e executarão também exames periciais, em regime permanente e também no âmbito do Ministério da Justiça. E ainda, os Peritos-Médicos, contratados à tarefa pelo Ministério da Justiça, habilitados com o Curso Superior de Medicina Legal e que apenas executam exames de clínica médico-legal e de necropsia, junto dos tribunais de comarca.^[5]

2.1 A medicina legal como área pluridisciplinar

Relativamente às diferentes áreas ocupadas por esta medicina, temos como mais conhecidas, a Biologia Forense, que se ocupa das perícias referentes aos casos de filiação, criminalística biológica e identificação individual (genética), a Antropologia Forense, que por sua vez constitui a aplicação de conhecimentos de Antropologia Física às questões de direito, sobretudo no que concerne à identificação de cadáveres ou restos cadavéricos, a Traumatologia Forense, que é o ramo da Medicina Legal que estuda a ação de uma energia externa sobre o organismo do indivíduo, ou seja, estuda as lesões traumáticas, a Sexologia Forense, que estuda as ocorrências médico-legais relativas à gravidez, ao aborto, ao parto, ao puerpério, ao infanticídio, à exclusão da paternidade, bem como outras questões referentes à reprodução humana, a Tanatologia Forense, que é o ramo das ciências forenses que partindo do exame do local, da informação acerca das circunstâncias da morte, e atendendo aos dados do exame necrópsico, procura estabelecer a identificação do cadáver, o mecanismo da morte, a causa da morte e o

diagnóstico diferencial médico-legal, a Psicologia e Psiquiatria Forenses, que são áreas onde são tratados todos os casos psicológicos que podem surgir em contexto de tribunal, a Criminologia que é um conjunto de conhecimentos que se ocupa do crime, da criminalidade e suas causas, da vítima, do controle social do ato criminoso, bem como da personalidade do criminoso e a Clínica Médico-Legal, que é a área da medicina legal dirigida para a atividade médica pericial na pessoa viva, sempre que está em causa encontrar uma prova científica para esclarecimento da justiça. No caso da Clínica Médico-Legal a prova pericial é essencialmente médica exigindo-se, contudo, cada vez mais, uma abertura à interdisciplinaridade e transversalidade de saberes, de forma particular à antropologia social e psicologia, uma vez que é a pessoa que constitui, em geral, o objeto da perícia. Por fim, temos a Toxicologia, que trata do estudo da ação de elementos tóxicos que levam a intoxicação e envenenamento. Dedica-se às propriedades químicas e físicas das substâncias tóxicas e dos seus efeitos fisiológicos no organismo vivo, aos métodos qualitativos e quantitativos de análise de materiais biológicos e não biológicos e ao desenvolvimento de modos de atuação no tratamento dos envenenamentos. ^[6]

3. Toxicologia

A Toxicologia tem origem etimológica na palavra grega “Toxikon” que significa veneno das flechas, que eram usadas na caça durante a antiguidade. Os venenos mais utilizados nessa época eram a cicuta, o acónito, o ópio, a beladona, o arsénio e os corrosivos. ^[6]

No séc. XIV, Paracelsus citou a célebre frase “Todas as substâncias são venenos, não existe uma que não seja veneno. Somente a dose certa diferencia um veneno de um remédio.”.

No séc. XVIII, foi pela primeira vez desenvolvido um método químico que determinava a presença de um tóxico, através do físico alemão Hermann Boerhaave. ^[7]

Em 1814, Mathieu Orfila, considerado “pai da toxicologia”, publicou a primeira abordagem ao estudo da natureza química e fisiológica dos tóxicos, o Tratado dos Venenos. ^[7]

Foi durante a Segunda Guerra Mundial que se tornaram mais conhecidos os mecanismos de toxicidade das substâncias. Após a Segunda Guerra Mundial surge a Toxicologia Moderna.

A Toxicologia é parte integrante da medicina legal, sendo considerada, dada a sua evolução, especialidade própria da medicina e permite um estudo intensivo e preciso das

substâncias cáusticas, venenosas e tóxicas, bem como dos efeitos que estas têm nos organismos. Considera-se que a toxicologia moderna difere da toxicologia tradicional por expandir de uma forma significativa o seu campo de ação e a sua zona de interesses, pois nesta área é bastante importante o conhecimento da fisiopatologia, pois desta forma poderá ser realizado um diagnóstico e tratamento mais adequado. A toxicologia moderna é então constituída por quatro disciplinas principais, sendo estas, toxicologia clínica, forense, reguladora e de investigação. Em função da área de atividade adotam-se as seguintes subdivisões, Ecotoxicologia, Toxicologia Alimentar, Toxicologia Clínica, Toxicologia Experimental, Toxicologia Analítica, Toxicologia Industrial, Toxicologia dos Medicamentos, Toxicologia Ocupacional, Toxicologia Regulamentadora e Toxicologia Forense.^[6]

Sendo mais utilizada no âmbito da medicina legal, a Toxicologia Forense prende-se então, essencialmente, com a problemática dos venenos, análise dos seus efeitos e classificação, de forma a dar indicações seguras para os juristas poderem enquadrar na tipificação dos respetivos crimes de envenenamento ou de administração de substâncias que podem prejudicar a saúde sem serem suscetíveis de causar a morte.^[8] Até ao século XX, a toxicologia forense limitava-se a estabelecer a origem tóxica de um determinado crime, ou seja, o toxicologista atuava diretamente no cadáver apenas com intenção da pesquisa e identificação do tóxico. Atualmente, o campo de ação desta ciência é mais vasto, estendendo-se desde as perícias no vivo e no cadáver até circunstâncias de saúde pública, tais como aspetos da investigação a nível da atividade laboral ou do meio ambiente.^[7]

Hoje em dia, não é possível conceber a medicina legal sem a problemática dos tóxicos sob vários ângulos, na sua expressão de confronto com a Justiça em múltiplas situações. Os tóxicos podem atuar sobre a célula produzindo uma destruição global da mesma por processos de necrose, ou sobre o sistema enzimático ou partes seletivas da célula (membranas, estruturas endocelulares ou organelos celulares). As diferentes intoxicações humanas apresentam geralmente um quadro sintomatológico comum, que por isso associa um conjunto de sintomas tóxicos inespecíficos. Os sintomas mais frequentes e de pior prognóstico para a recuperação do intoxicado são os seguintes, coma, sintomas hepatotóxicos, nefrotóxicos, cardiovasculares, respiratórios e hematológicos, neuropatias periféricas de origem tóxica e síndromes dermatológicas.^[6] Segundo a velocidade de desencadeamento de ações ou efeitos dos tóxicos, as intoxicações podem ser agudas, sub-agudas e crónicas.^[6]

4. Tabela Nacional de Incapacidades (TNI)

A avaliação médico-legal de alterações na integridade psíquica e física, é um campo de assinalável importância mas ao mesmo tempo de especial complexidade. Essa complexidade deve-se a diversos fatores como a dificuldade na interpretação das sequelas, da subjetividade que está intrinsecamente ligada a alguns danos a avaliar, da impossibilidade de, em certas situações, submeter os sinistrados a exames complementares, da existência de situações de simulação ou dissimulação, entre outros. Em relação ao direito laboral, normalmente é avaliada a incapacidade de trabalho que resulta de acidente de trabalho ou doença profissional levando a uma perda da capacidade de ganho. No âmbito do direito civil, valoriza-se percentualmente a incapacidade permanente em geral, valorizando o princípio da reparação integral do dano, ou seja, é avaliada a incapacidade existente para a execução de tarefas do dia-a-dia, não excluindo o reflexo dessa incapacidade em termos de rendimento profissional.

A primeira TNI foi legislada em Portugal pela primeira vez através do Decreto-Lei nº 341/93, de 30 de Setembro, com o intuito de impor normas na avaliação de incapacidades por acidentes ou doenças de trabalho, determinando compensações justas para cada caso analisado. Com a retificação de alguns pontos da TNI, o Decreto-Lei supra mencionado foi revogado tendo o Ministério do Trabalho e da Solidariedade Nacional aprovado uma nova TNI para Acidentes de Trabalho e Doenças Profissionais emitindo o Decreto-Lei nº 352/2007, de 23 de Outubro.

Com a entrada deste Decreto-Lei, foi imposto um ajuste nas percentagens de incapacidades de certas patologias. Neste decreto estão incluídas duas tabelas, sendo que uma está destinada aos casos de acidentes e doenças ocorridas a nível laboral e a outra inclui a reparação de dano em direito civil. Estão mencionadas todas as substâncias consideradas potencialmente prejudiciais e que se podem encontrar nos locais de trabalho, bem como os valores de exposição considerados minimamente aceitáveis. Todo este esforço na elaboração destes Decretos-Lei, permitiu criar um instrumento justo e adequado de avaliação neste ramo específico do direito, de modo a pontuar as incapacidades que resultam das alterações psíquicas e físicas.

O termo doença profissional encontra-se legalmente definido no Decreto-Lei nº 76/2007, de 17 de Junho, como algo que resulta diretamente das condições gerais de trabalho, fazendo parte integrante da lista de doenças inerentes ao exercício da profissão e que provocam incapacidade para a execução da mesma. Já o Decreto-Lei nº 99/2003, de 27 de Agosto, classifica como acidente de trabalho o sinistro (acontecimento súbito e imprevisto) sofrido por parte do trabalhador que ocorra no local de trabalho e durante o

período de execução deste (inclui trajeto de ida e regresso do mesmo), não sendo obrigatório que a lesão sofrida dependa das funções que o trabalhador executa.

No que respeita aos metais pesados, o Decreto-Lei nº 274/89, de 21 de Agosto, contempla a proteção dos trabalhadores contra os riscos a que estão sujeitos devido à exposição ao chumbo nos locais de trabalho. Neste Decreto-Lei estão definidos os limites máximos permitidos para o chumbo, estabelecendo como valor limite de concentração de chumbo no ar $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$, referido a 8 horas diárias e 40 horas semanais.

A Diretiva nº 2004/107/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 15 de Dezembro, passa a ter importância jurídica através da criação do Decreto-Lei nº 351/2007, de 23 de Outubro, que fixa valores para as concentrações de arsénio e mercúrio, $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ e $0,2 \text{ mg}/\text{N}/\text{m}^3$, respetivamente. São também estabelecidos métodos e critérios comuns que permitem identificar as concentrações destes metais na atmosfera. A existência dos metais já mencionados em locais de trabalho, no ambiente e nos produtos alimentícios está fortemente regulamentada com o intuito de proteger as pessoas da exposição e, consequentemente, dos danos que poderão provocar na saúde pública. Por essa razão, foi criado o Decreto-Lei nº 269/2002, de 27 de Novembro, que transpõe para a ordem jurídica interna a Diretiva nº 2001/22/CE, de 8 de Março, onde estão estabelecidos os métodos de colheita de amostras e de análise para o controlo oficial das concentrações de chumbo, mercúrio e cádmio existentes nos géneros alimentícios. Como complemento, foi criado o Regulamento nº 1881/2006, de 19 de Dezembro, que fixa os valores de ingestão semanal de chumbo em $25 \mu\text{g}/\text{Kg}$ e de mercúrio em $1,6 \mu\text{g}/\text{Kg}$.

A poluição ambiental tornou-se um grave problema de saúde pública nos países industrializados devido à presença de metais pesados como os mencionados na TNI. Com o estabelecimento de limites e regras a todos os níveis (ocupacional, industrial e ambiental), tem-se como objetivo minimizar e impedir os efeitos nocivos dos metais pesados no ser humano. Um exemplo gritante de como estas substâncias já fazem parte da sociedade atual, é o mercúrio. Este metal está presente em variados locais de trabalho, em diversos materiais e no meio ambiente nomeadamente nos rios e mares que, desde há muitos anos, têm sido contaminados com mercúrio exigindo uma monitorização rígida e uma legislação apropriada, defendendo sempre a saúde pública.

De todos os tóxicos existentes, aqueles que mais preocupam o ser humano por serem facilmente acumuláveis no organismo são os metais pesados. As principais propriedades dos metais pesados, também denominados elementos traço, são os elevados níveis de reatividade e bioacumulação. Isto quer dizer que tais elementos, além de serem capazes de desencadear diversas reações químicas, não são metabolizáveis, ou seja, permanecem em carácter cumulativo ao longo da cadeia alimentar.

Alguns metais pesados como o cádmio, mercúrio, chumbo, arsénio e crómio são classificados como cancerígenos humanos.^[9] A perigosidade de um metal pesado reside na capacidade de acumulação deste no organismo, é um exemplo de um caso clássico a acumulação do cádmio nos rins durante 20 a 30 anos apesar de se manterem no sangue apenas algumas horas.^[10]

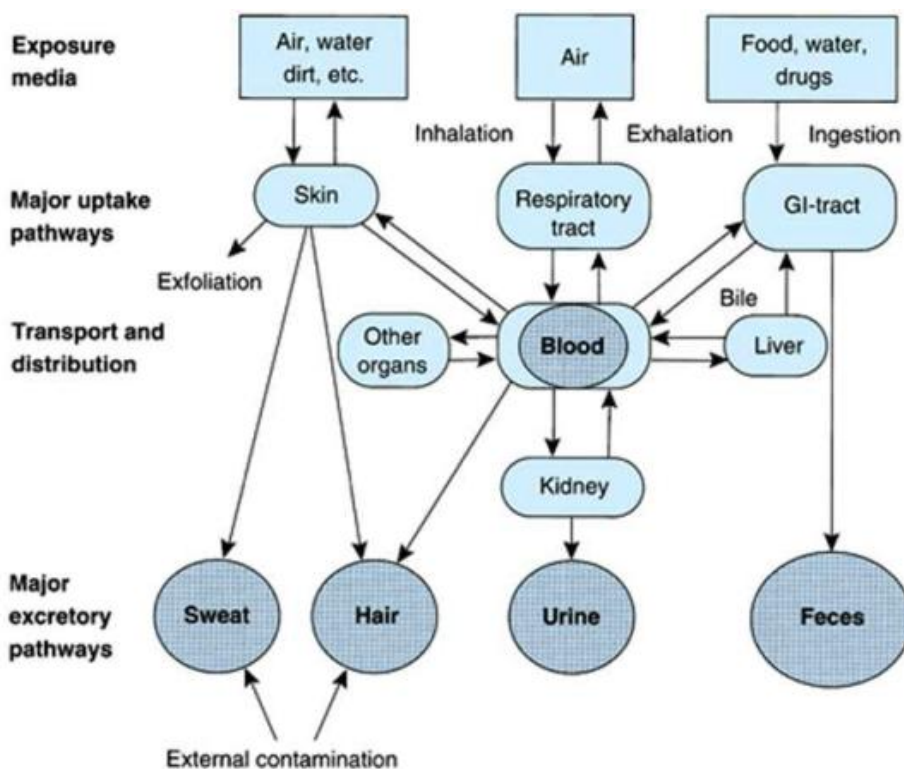


Figura 1 – Toxicidade e toxicocinética dos metais

(Greenwood, N.N. and Earnshaw, A., 1997)

Embora seja amplamente aceite que a exposição crónica a metais pesados aumenta a incidência de cancro em indivíduos, os mecanismos moleculares subjacentes à sua capacidade de transformar as células permanecem largamente desconhecidos. Metais cancerígenos são tipicamente fracos mutagénicos, sugerindo que os mecanismos baseados em genética podem não ser os principais responsáveis para que o metal induza carcinogénese. Crescente evidência mostra que a exposição ambiental do metal envolve mudanças em marcas epigenéticas, que podem levar a uma possível ligação entre mudanças hereditárias na expressão genética e suscetibilidade e desenvolvimento da doença. Fontes de potencial exposição ambiental a estes metais incluem a exposição

ocupacional e contaminação ambiental da produção industrial em massa aliadas às más práticas por parte dos trabalhadores. ^[11]

A presença dos metais que fazem naturalmente parte dos organismos (e que contribuem para o seu normal funcionamento), em excesso ou a presença de metais pesados no organismo humano leva ao aparecimento de efeitos nocivos, nomeadamente neoplasias. Estudos epidemiológicos emergentes mostram que o potencial carcinogénico de alguns metais tóxicos podem envolver mudanças epigenéticas, incluindo silenciamento da reparação do DNA e de genes supressores de tumores. Vários estudos indicam que os metais pesados, (grupo de elementos situados entre o cobre (Cu) e o chumbo (Pb) na tabela periódica), podem induzir processos inflamatórios e consequentemente carcinogénese. ^[11]

O rim é um dos órgãos alvo da intoxicação por alguns metais pesados bem documentado na literatura. Os metais pesados podem assim surgir como potenciais agentes na carcinogénese renal. Alguns autores atribuem o efeito cancerígeno desses metais ao facto de a exposição crónica a estes induzir uma inflamação crónica que se sabe está associada a carcinogénese. A indução de inflamação crónica por estes agentes já foi demonstrada em estudos experimentais. ^[11]

5. Metais

Os metais são necessários para muitas das funções vitais do organismo humano. A ausência de alguns deles pode ocasionar sérias doenças, tais como, a anemia, por deficiência de ferro, retardamento do crescimento de crianças, por falta de zinco e, ainda, má formação óssea em crianças, por falta de cálcio. Alguns metais, por sua vez, quando presentes no organismo humano, podem causar intoxicações. São exemplos clássicos, o arsénio, o chumbo, o cádmio e o mercúrio.

Grande parte dos elementos químicos que compõem a tabela periódica está presente no organismo humano. Tais elementos aparecem de forma combinada nas mais variadas substâncias, desempenhando diferentes funções. É interessante destacar que tais substâncias estão em contínuo estado de rotatividade, sendo formadas e consumidas a velocidades que variam de frações de segundos até anos.

Tratando-se particularmente dos metais e de suas funções no corpo humano, destaca-se o cálcio, presente nas estruturas ósseas e no esmalte dos dentes, na forma de hidroxiapatita, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$. O sódio e o potássio contribuem para o balanço osmótico

em membranas celulares, e o ferro está presente na estrutura de uma molécula conhecida como hemoglobina, responsável pela absorção e transporte de oxigênio no sangue. [9]

É importante destacar, ainda, vários outros metais, sem os quais a vida humana não existiria. Entre eles estão o crômio, o cobalto, o níquel, o cobre e o zinco, envolvidos em processos metabólicos que regulam a produção de energia e o bom funcionamento do corpo humano.

A falta ou o excesso de metais ou de quaisquer outros elementos químicos pode ser prejudicial à saúde. Ou seja, um desequilíbrio na concentração de alguns destes elementos pode levar a pessoa à morte.

Entre os metais e os semimetais que causam graves distúrbios ao organismo quando absorvidos, podem ser citados o arsênio, o chumbo, o mercúrio e o cádmio. O arsênio pode ser absorvido pelo organismo através do sistema gastrointestinal, causando graves doenças cardiovasculares, renais, intestinais e até a morte. O chumbo, por exemplo, pode causar intoxicação basicamente através da absorção pelo sistema gastrointestinal e pelas vias respiratórias. Provoca distúrbios neurológicos (dores de cabeça, convulsões, delírios e tremores musculares), gastrointestinais (vômitos e náuseas) e renais. Elevadas concentrações de chumbo podem levar à morte. O mercúrio causa intoxicações nas suas três formas, mercúrio metálico, sais de mercúrio e compostos organomercúricos. Assim, como no caso do chumbo, suas principais vias de absorção são o sistema gastrointestinal e o sistema respiratório. Quando absorvido, o mercúrio pode causar danos neurológicos e respiratórios, disfunções renais e gastrointestinais, distúrbios visuais, perda de audição, tremores musculares, paralisia cerebral e até a morte. O cádmio, bastante citado em noticiários por fazer parte da composição de baterias de telefones celulares, pode causar intoxicação aguda ao corpo humano, sendo que seus efeitos mais marcantes são os distúrbios gastrointestinais (dores abdominais, náuseas e vômitos) e paralisia renal.

Apesar de existirem antídotos, é de vital importância a rígida atuação dos profissionais ligados à saúde, sobretudo em ambientes de trabalho, para evitar que trabalhadores com pouca instrução e conhecimento venham a ser contaminados por metais como chumbo, mercúrio e cádmio. [9]

5.1 Metais essenciais

5.1.1 Cobre (Cu)

O cobre é encontrado numa grande variedade de sais minerais e de compostos orgânicos, podendo também ser encontrado na Natureza na sua forma metálica, como anteriormente referido. O metal possui uma cor castanho-avermelhada, é maleável, um bom condutor térmico e um excelente condutor elétrico. A forma metálica é estável em ar seco e em baixas temperaturas, no entanto sofre uma reação lenta na presença de ar húmido para produzir um hidroxicarbonato ou um hidrosulfato que forma uma película de cor cinzento-esverdeado sobre a superfície subjacente para proteção do metal. O cobre metálico é moderadamente solúvel em água, sal e em soluções ligeiramente ácidas, podendo ser dissolvido em ácido nítrico e ácido sulfúrico bem como em soluções básicas de hidróxido de amónio, carbonato de amónio e cianeto, na presença de oxigénio. ^[12]

O cobre é abundante na natureza na forma de sulfetos, arsenitos, cloretos e carbonatos. Está naturalmente presente na atmosfera por dispersão pelo vento e erupções vulcânicas.

A deficiência em cobre é rara no Homem, pois quase todas as dietas possuem alguns miligramas de cobre. Cinco miligramas por dia excedem as necessidades do Homem. Por ordem decrescente de concentração, encontra-se cobre em nozes, legumes secos, cereais, frutos secos, caça, peixe e tecidos animais. ^[13, 14] Possui como principais fontes antropogénicas a mineração, a fundição, a queima de carvão como fonte de energia e a incineração de resíduos municipais. No ar, o cobre geralmente é encontrado na forma de óxidos, sulfatos e carbonatos. As partículas, dependendo do tamanho, sofrem deposição seca ou são arrastadas pela água da chuva. Pequenas partículas contendo óxidos de cobre, cobre elementar e cobre adsorvido são produzidas na combustão e podem permanecer na troposfera até 30 dias.

O teor do metal na água potável está entre 0,005 e acima de 30 mg/L, dependendo das características da água, como pH e dureza, e corrosão interna de tubulações de cobre. Níveis acima de 1 mg/L causam manchas em louças sanitárias e acima de 2,5 mg/L confere gosto amargo.

O cobre é um elemento essencial aos organismos vivos em pequenas quantidades. A população geral pode ser exposta por inalação, ingestão de alimentos e água ou contacto dérmico, porém a principal via de exposição não ocupacional é a oral.

A absorção de cobre no Homem parece fazer-se no estômago e duodeno, pois a administração oral e cobre radioativo faz aparecer essa radioatividade muito rapidamente no sangue. As condições ácidas favorecem a absorção. ^[15]

O ácido ascórbico diminui a absorção a nível intestinal, mas não interfere com a excreção. ^[16]

A soja isolada contém um componente que se combina com o cobre, zinco e manganésio, dificultando a absorção destes iões. ^[17]

Após a absorção, o cobre é ligado à albumina e a aminoácidos que formam quelatos com este, numa ligação fraca, capaz de ser rompida pelo dietilditiocarbamato e penicilamina. Os aminoácidos com enxofre têm maior afinidade para o cobre que a albumina ou os outros aminoácidos. ^[17, 18]

As metalotioneínas têm um papel importante na homeostase do cobre, pois são elas que regulam a absorção deste elemento e a sua distribuição aos tecidos duma maneira passiva e gradual. A distribuição do cobre é quase uniforme no corpo humano, sendo a sua concentração nos tecidos muito diferente no feto. Este tem concentrações exageradas que se vão modificando a partir do nascimento.

O cobre tem uma concentração elevada na vesícula biliar, de onde é excretado para as fezes, sua principal via de eliminação. A excreção faz-se também pela urina, mas é muito menor.

Caso haja carência deste metal essencial no organismo, pode surgir uma anemia por carência de cobre, que é microcítica e hipocrômica, semelhante à anemia por défice de ferro. O ferro na carência de cobre não é utilizado e acumula-se no fígado e no baço. ^[19]

Segundo Whitehouse, M.W. (1976), o cobre tanto pode ser um agente irritante agudo ou crónico, como um agente anti-inflamatório. ^[20] O acetato de cobre é agente anti-inflamatório e, por sua vez, o salicilato de cobre dado subcutaneamente é mais eficiente do que o salicilato de sódio. ^[21]

O desequilíbrio cobre/zinco pode afetar o aspeto electrofísico de condução intraventricular do coração. Isto foi detectado em doentes com enfarte do miocárdio que morreram por arritmia. ^[22]

O cobre está aumentado no plasma de indivíduos fumadores. ^[23] No caso de indivíduos diabéticos, os valores de cobre e zinco plasmático também se encontram elevados. ^[24]

Quando se trata de doentes com arteriosclerose, os valores de cobre encontram-se elevados em comparação com os doentes normais ^[25], o que acontece também com os indivíduos com doença arterial periférica. ^[26]

Apesar de tudo isto, tem sido nos estudos de tumores que se tem encontrado o maior interesse nos doseamentos de ceruloplasmina, pois tanto os níveis desta como os de cobre plasmático estão muito elevados. O valor normaliza com a remissão do tumor pela

terapêutica, sendo que as elevações do cobre podem ocorrer 6 meses antes da reativação do tumor. ^[27]

Ao falar do metabolismo do cobre, é importante em atenção a existência de doenças hereditárias com alterações no mesmo. A doença de Wilson é uma delas. Esta doença é uma doença evolutiva e fatal, caracterizada por cirrose hepática progressiva e crônica ou por uma disfunção lenticular dos núcleos cerebrais ou, ainda, por ambas as situações. Há alterações no metabolismo do cobre que incluem o aumento de absorção intestinal do cobre, o depósito de cobre nos tecidos, a diminuição do cobre total do plasma, a diminuição acentuada de ceruloplasmina e a excreção urinária aumentada de cobre. ^[28] Os doentes fazem por vezes crises hemolíticas. A anemia hemolítica é devida a um “stress” oxidativo dos eritrócitos, como consequência da acumulação de cobre. O cobre viria para o plasma devido a uma destruição brusca de hepatócitos, causando assim, hemólise. ^[29, 30]

Outra doença relacionada com o metabolismo do cobre é a Síndrome de Menkes. É uma doença do sistema nervoso central, progressiva e degenerativa. O defeito básico desta doença é uma absorção defeituosa do cobre ^[31, 32]. Os sintomas aparecem entre o nascimento e os três meses de idade. Além da degenerescência cerebral progressiva, por falta de mielinização, há convulsões epiléticas. ^[31] Existem também dilatações aneurismáticas, deformações ósseas e hipotermia. ^[33]

Assim, é essencial realçar que no que respeita ao Homem, temos que considerar problemas relacionados com a ingestão, absorção e transporte de cobre no sangue pela ceruloplasmina e depósito nos tecidos. A sua excreção faz-se predominantemente pela vesícula biliar, para as fezes. Este facto justifica o seu aumento na circulação, em presença de obstruções biliares. O seu interesse fisiológico é comprovado pelas alterações patológicas que ocorrem em animais com dietas carentes em cobre, pois a deficiente síntese de hemoglobina causa anemias microcíticas, além de alterações musculares. A toxicidade crónica primária afeta o fígado porque é o local onde o cobre se acumula depois de entrar na circulação. Os sintomas nestes casos podem evoluir para coma, necrose hepática, colapso vascular e morte, daí a importância de conhecer bem os efeitos da toxicidade do cobre. Não esquecer também que existem doenças hereditárias que interferem com o metabolismo do cobre, como por exemplo, a doença de Wilson e a síndrome de Menkes. Há que notar também, a importância do cobre no metabolismo do tecido conjuntivo, pois as enzimas implicadas na síntese do colagénio e elastina contêm este metal.

Uma das principais doenças provocadas pela toxicidade deste metal é o cancro, pois este resulta de uma série de acontecimentos moleculares que alteram as propriedades normais das células, sendo o que acontece quando as mesmas são atingidas por metais

em valores elevados. Esta relação é extremamente importante e essencial para compreender a existência de carcinogénese devido à exposição do ser humano a metais como o cobre. ^[27]

O cobre é então um metal essencial ao organismo humano, trazendo problemas quando está em défice e possíveis intoxicações que podem levar à carcinogénese, quando se encontra em concentrações elevadas.

5.1.2 Zinco (Zn)

Encontrado na crosta terrestre, este metal brilhante pode-se combinar com outros elementos dando origem aos compostos de zinco. ^[34] Este metal é encontrado principalmente combinado a enxofre e oxigénio, sob a forma de sulfeto e óxido, associado a chumbo, cobre, prata e ferro. ^[35] O zinco e seus compostos têm muitos usos na indústria automobilística, na construção civil e na indústria de eletrodomésticos. É usado na fabricação de ligas resistentes à corrosão e na galvanização de produtos de ferro e aço. Os principais compostos de zinco são os óxidos (ZnO), utilizados nas indústrias de cerâmica, borracha e tintas, o sulfato de zinco (ZnSO₄) com aplicação na indústria têxtil e no enriquecimento de solos pobres em zinco e, por fim, o cloreto de zinco usado principalmente para preservar madeiras. Outros compostos são utilizados na indústria farmacêutica para fabricação de bloqueadores solares, desodorizantes, preparações para tratamento de micoses, acne e champôs anticaspa. ^[34]

A principal emissão natural de zinco é por erosão. Das fontes antropogénicas fazem parte a mineração, a produção de zinco, a produção de ferro e aço, a corrosão de estruturas galvanizadas, a combustão de carvão e outros combustíveis, a eliminação e incineração de resíduos e o uso de fertilizantes e agrotóxicos contendo zinco.

O transporte e distribuição do zinco no ar atmosférico dependem do tamanho das partículas e propriedades dos compostos. O metal é removido por deposição seca e húmida. O nível de zinco no ar é relativamente baixo, exceto nas proximidades de fontes industriais, tais como processos de fundição. A concentração do metal no ar de áreas rurais varia de 10 a 100 ng/m³ e em áreas urbanas de 100 a 500 ng/m³. O teor no solo geralmente está em torno de 300 mg/kg de peso seco e no sedimento de até 100 mg/kg de peso seco. ^[34]

A concentração de zinco em água superficial geralmente é menor que 10 µg/L, na água do mar está entre 0,002 e 0,1 µg/L e na água subterrânea de 10 a 40 µg/L. O teor de zinco na água de torneira pode ser elevado devido a dissolução do metal em acessórios e tubulações. Alimentos ricos em proteínas, como carnes e organismos marinhos, contêm

altas concentrações de zinco (10- 50 mg/kg peso húmido), já grãos, legumes e frutas possuem teores menores que 5 mg/kg. ^[34] Apesar disto, a deficiência de zinco na alimentação é mais frequente do que se pensa. Sempre que na alimentação predominam os hidratos de carbono sobre as proteínas, surge esta deficiência. Em Portugal, Marrocos e Turquia, há nanismo devido a esta situação de défice. ^[36]

O zinco é essencial para a função normal do sistema imunológico e para o desenvolvimento de crianças, sendo que na sua deficiência pode ocorrer, atrofia tímica, linfopenia, diminuição das mitoses, de imunoglobulina, entre outras alterações. Segundo Henkin, R.I. *et al.* (1971), o zinco é um fator essencial e limitante para o crescimento.

Na deficiência de zinco ocorrem danos na barreira mucosa do trato gastrointestinal e pulmonar, aumentando assim, a suscetibilidade a infeções. ^[37]

Há inibição do crescimento dos tumores na carência de zinco e, por sua vez, uma dieta com alta concentração de zinco acelera o crescimento dos tumores. ^[36]

A deficiência de zinco, mesmo mínima, acarreta problemas durante a gestação, parto e lactação. O feto pesa menos, o seu cérebro é menor e neste número de células está diminuído, embora de maior tamanho.

O cobre e o zinco são importantes para o crescimento e desenvolvimento nervoso normal. O cobre possui um papel importante na síntese da mielina, enquanto que o zinco é importante para a síntese proteica. ^[38]

A maior fonte de zinco na alimentação humana são as proteínas animais. Os tecidos animais como o fígado, pâncreas, músculo e rim são muito ricos em zinco. As proteínas vegetais também possuem zinco em quantidades razoáveis, contudo, este é menos absorvido. ^[38, 39]

A homeostase é regulada pela secreção do zinco no lúmen intestinal e excreção pelas fezes. ^[40] O ácido ascórbico, ao contrário do que acontece em relação ao cobre, em que diminui, e ao ferro em que aumenta, não tem qualquer papel na absorção do zinco. ^[41]

Estudos feitos no homem com zinco ^[42], mostram que quer a administração seja endovenosa ou oral, a primeira via de excreção é o tubo digestivo. Só no quinto dia é que a excreção urinária atinge o máximo, mas mesmo assim, não atinge o valor da excreção pelas fezes. Nos glóbulos vermelhos o zinco atinge a concentração máxima no quinto dia, quer a administração seja oral ou intravenosa. No fígado, tem máxima concentração no primeiro dia.

O aporte de zinco é mínimo numa dieta rica em frutos e vegetais. O zinco adicionado à soja é pouco absorvido, o que pode estar relacionado com o conteúdo em fitatos e fibras. Dietas de soja acarretam deficiência de zinco. ^[43, 44, 45]

A retenção de zinco no organismo está correlacionada diretamente com a do cobre, mas no plasma em quase todas as situações em que há um aumento de um, há diminuição do

outro ião. ^[46] No sangue, o zinco está distribuído pelo plasma, leucócitos e eritrócitos. ^[47] O zinco é muito abundante na saliva, principalmente ligado às proteínas.

O conteúdo total de zinco de um homem médio é de 2 a 3g. O músculo contém cerca de 80% do total, à volta de 1,8g. O fígado e o rim têm a seguir as concentrações mais elevadas. ^[48, 49, 50]

Crianças deficientes de zinco têm grande suscetibilidade a infeções e atrofia do timo. Quando suplementadas com zinco, o timo aumenta para valores normais. ^[51]

Os níveis elevados de esteróides supra-renais produzidos durante a deficiência de zinco podem contribuir para a perda de imunidade que ocorre durante a fase tardia do défice de zinco. ^[52]

Os doentes com arteriosclerose possuem um aumento de zinco, cobre e ceruloplasmina, sendo que a razão zinco/cobre no plasma é muito mais elevada. ^[53] Poderá haver uma relação direta entre a razão cobre/zinco corporal e a morte por extrassístoles no enfarte do miocárdio. ^[54] O zinco no plasma é muito baixo na fase aguda deste tipo de enfarte. ^[55]

Em casos de gravidez, há um aumento de cobre e diminuição de zinco no plasma, passando-se o mesmo em relação à administração de anticoncetivos. ^[56, 57]

No alcoolismo agudo ou crónico, mesmo que não exista cirrose, existem níveis baixos de zinco plasma e um aumento de cobre plasmático. ^[58, 59]

Em doentes queimados instala-se rapidamente um défice de zinco ^[60] e doenças inflamatórias do intestino delgado, cursam com valores baixos de zinco plasmático. ^[61]

Em caso da existência de uma dose de zinco superior ao normal, este metal pode tornar-se tóxico ao organismo humano, sendo que os sintomas da toxicidade aguda do homem incluem a desidratação, letargia, vertigens, dores abdominais, náuseas, vómitos e incoordenação muscular. ^[36]

É importante ter em conta que comparativamente com outros iões metálicos com propriedades químicas semelhantes, o zinco é relativamente inofensivo. Apenas em doses elevadas, entre 100-300 mg de zinco por dia pode ter efeito tóxico.

Para além das intoxicações agudas, doses elevadas de zinco, a longo prazo, podem interferir com a absorção de cobre. Muitos dos efeitos tóxicos do zinco são de facto, devidos à deficiência em cobre.

É de realçar que o zinco é um dos mais importantes oligoelementos e um daqueles que desempenha mais variadas funções biológicas e que está dependente de um complexo e preciso controlo homeostático, quer a nível celular quer a nível sistémico. Contudo, o ser Humano não possui qualquer reserva orgânica significativa, pelo que o aporte alimentar regular é indispensável. A toxicidade pelo zinco é rara e só exceccionalmente fatal. Pelo contrário, a carência é frequente, sobretudo em indivíduos com restrições alimentares ou doenças crónicas. Por este motivo, é necessário que não se consuma zinco nem a mais

nem a menos, pois elevados níveis do mesmo no organismo pode levar ao aparecimento do fenómeno de carcinogénese.

5.1.3 Crómio (Cr)

O crómio é um metal acinzentado muito resistente à corrosão. Possui diferentes estados de oxidação e os mais comuns são crómio II, III e VI, também denominados bi, tri e hexavalente, respetivamente. As formas tri e hexavalente são mais estáveis e aparecem na composição de óxidos, sulfatos, cromatos, dicromatos e sais básicos. ^[62, 63] Os minerais típicos do crómio são a cromite (FeCr_2O_4) e a crocoíta (PbCrO_4). ^[64]

Em temperaturas elevadas, o crómio une-se prontamente aos halogénios, enxofre, silício, boro, nitrogénio, carbono e oxigénio. A temperatura baixa, este metal é bastante resistente. Não é oxidado pelo ar mesmo quando estamos na presença de humidade. ^[65]

A forma metálica não é encontrada livre na natureza, mas é sim obtida após o processamento industrial do minério de crómio. Este metal é usado principalmente na fabricação de ligas metálicas e estruturas da construção civil, pois confere resistência à oxidação, ao desgaste e ao atrito. Os compostos de crómio possuem diversos usos industriais, como tratamento de couro, fabricação de tintas e pigmentos, preservante de madeira e galvanoplastia. ^[62]

As principais fontes ambientais deste elemento são as poeiras geogénicas, a meteorização das rochas, a indústria química, a fundição de aço, a eletrometalurgia, a combustão de gás natural, o petróleo e o carvão, a incineração de resíduos, alguns fertilizantes, entre outras. ^[64]

O crómio é um elemento essencial para alguns organismos. Sob a forma Cr^{3+} é considerado relativamente inofensivo, mas sob a forma Cr^{6+} é altamente tóxico, conhecendo-se alguns compostos cancerígenos. ^[64]

Apesar de este elemento fazer parte da lista dos compostos cancerígenos para os seres humanos, o crómio é um elemento essencial à nutrição humana. A deficiência de ingestão deste elemento provoca distúrbios relacionados ao metabolismo da glicose, já que este age como potencializador da insulina. Em seres humanos, também já foram observados casos de diminuição do metabolismo da glicose em crianças mal-nutridas e em pessoas de meia-idade, além da existência do desenvolvimento de doenças cardiovasculares. ^[65]

Relativamente à toxicidade do crómio, a principal fonte de contaminação para o ser humano é a água contaminada com crómio. Especula-se que dezenas de milhões de pessoas estão expostas à contaminação de crómio em todo o mundo. O crómio pode

induzir stress oxidativo, quebras de cadeias de ADN, reticulação das proteínas de ADN e formação de aductos estáveis crómio-DNA. ^[11]

A população geral pode estar exposta ao crómio também através da alimentação ou do contacto com produtos fabricados que utilizam metal na sua constituição. A ingestão diária de crómio por alimentos varia de país para país, ficando entre 50 e 200 µg/dia. A toxicidade do crómio depende de seu estado de oxidação. ^[62]

A exposição ocupacional ocorre por inalação de ar contaminado com partículas de poeira contendo as formas tri e hexavalente, principalmente em atividades de mineração, soldagem e fabricação de cimento. O crómio, especialmente na forma de cromato, é um importante agente causador de dermatites de contacto em trabalhadores. ^[62]

Por ser corrosivo, este metal pode causar ulcerações crónicas na pele e perfurações no septo nasal. A ingestão acidental de altas doses de compostos de crómio hexavalente pode causar falência renal aguda caracterizada por perda de proteínas e sangue na urina. A forma trivalente do metal é um nutriente essencial para o ser humano, atuando na manutenção do metabolismo da glicose, lípidos e proteínas. ^[62]

5.1.4 Níquel (Ni)

O níquel é um metal prateado, razoavelmente duro, dúctil e maleável. Apresenta um fraco brilho amarelado devido, em parte, à existência de uma camada protetora de óxido. Este metal, forma compostos inorgânicos solúveis, como os hidróxidos, sulfatos, cloretos e nitratos, e insolúveis, como os óxidos e sulfetos. Também pode formar carbonila de níquel, que é um composto orgânico volátil e incolor. O níquel possui diferentes estados de oxidação e o mais frequente é o Ni^{2+} , que tem a capacidade de formar vários complexos. ^[66]

Este elemento é utilizado principalmente na fabricação de aço inoxidável, por ser um elemento resistente à ação corrosiva de muitos ácidos e sais, na galvanoplastia do crómio para conferir adesão do crómio ao ferro e como catalisador em algumas reações de hidrogenação, como na fabricação da margarina e manteiga a partir de gorduras líquidas. É também usado na produção de ligas, baterias alcalinas, moedas, pigmentos inorgânicos, próteses clínicas e dentárias. ^[66]

Nos seres humanos, o níquel influencia a absorção e o metabolismo do ferro, e pode ainda ser um componente essencial do processo hematopoiético. ^[67]

O níquel está presente no solo, na água, no ar e na biosfera em pequenas concentrações. O níquel emitido no ambiente por fontes naturais ou antropogénicas

circula por todos os compartimentos ambientais por meio de processos químicos e físicos, além de ser biologicamente transportado por organismos vivos. O transporte e distribuição do níquel particulado entre os diferentes compartimentos são fortemente influenciados pelo tamanho da partícula e condições meteorológicas. ^[66]

A exposição da população geral ao níquel pode ocorrer por inalação de ar, ingestão de água e alimentos ou contacto com a pele.

A presença de níquel na água para consumo humano deve-se essencialmente à migração deste metal a partir de materiais das tubagens e acessórios utilizados nos sistemas de distribuição de água e nas redes prediais. Pode também estar presente em águas subterrâneas como consequência da dissolução do metal das rochas. ^[68]

A concentração na água para consumo humano é normalmente inferior a 20 µg/L, embora a contribuição do níquel libertado a partir das torneiras e das ligações possa atingir 1 mg/L. A Organização Mundial de Saúde define 70 µg/L como valor guia para o níquel na água para consumo humano. Apesar deste valor, o Decreto-Lei nº 306/2007, de 27 de agosto, que estabelece o regime da qualidade da água destinada ao consumo humano, tendo por objetivo proteger a saúde humana dos efeitos nocivos resultantes da eventual contaminação dessa água, define um valor paramétrico para o níquel de 20 µg/L. ^[68]

A exposição dérmica pode causar dermatite de contacto, muito comum no uso de bijuterias e adereços de roupas contendo o metal. Outra importante via de exposição ao níquel é o tabaco. O cigarro pode conter de 1,3 a 4,0 µg de Ni/kg. A maior parte dos alimentos frescos possui menos de 0,5 mg de Ni/kg, exceto cacau e amendoim que podem conter 9,8 e 5,1 mg de Ni/kg, respetivamente. ^[66]

Relativamente aos efeitos acerca da toxicidade do níquel para a saúde humana, este é um elemento essencial envolvido na atividade enzimática, na atividade hormonal, na estabilidade estrutural das macromoléculas biológicas e no metabolismo em geral. ^[68]

Através da ingestão, é relativamente pouco tóxico, uma vez que é dificilmente absorvido. No entanto, as intoxicações por níquel, mesmo sendo leves, podem causar sintomas como apatia, diarreia, febre, insónia e náuseas. O níquel, em quantidades superiores, pode causar diversos problemas à saúde humana, podendo funcionar em certas circunstâncias como um veneno forte. ^[68]

O níquel, entrando no organismo, liga-se à albumina e, transportado pela corrente sanguínea, é suscetível de se acumular em alguns órgãos, principalmente nos rins, no fígado e nos pulmões, sendo excretado pela urina.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, os alimentos constituem a principal fonte de exposição ao níquel, considerando uma população não-fumadora e não exposta ocupacionalmente a este elemento. ^[68]

5.1.5 Cobalto (Co)

O cobalto é um metal branco-acinzentado com propriedades magnéticas similares ao ferro e ao níquel. Os principais estados de oxidação deste metal são +2 e +3, mas, na maioria dos compostos de cobalto disponíveis, o seu estado de valência é +2. ^[69]

É um elemento metálico relativamente raro, mas que ocorre na natureza associado a outros minérios, como prata, chumbo e cobre. A sua principal utilização é na produção de ligas metálicas. Vários sais de cobalto, como acetato de cobalto II ou III, naftenato e octanato, são usados como pigmentos na indústria de vidro e de cerâmica e como agente secante de tintas e vernizes. Os óxidos são utilizados como catalisadores nas indústrias química e de óleos. Também é empregue no tratamento de alguns tipos de cancro ^[70], pois é utilizado como ⁶⁰Co na cobaltoterapia para substituir a radioterapia no tratamento de tipos de cancro. Na terapêutica, tem sua utilidade para tratamento da intoxicação por cianeto como CoEDTA. ^[71]

Este elemento é encontrado naturalmente em rochas, solos, águas, plantas e animais em quantidades vestigiais. As fontes naturais de emissão do composto para a atmosfera são os vulcões e os incêndios florestais. As fontes antropogénicas incluem a queima de combustíveis fósseis, uso de bio-sólidos e fertilizantes fosfatados, mineração e fundição de minérios contendo cobalto e processos industriais que utilizam compostos de cobalto.

O cobalto libertado para a atmosfera é depositado no solo e na água superficial por deposição seca e húmida. No solo, o metal geralmente apresenta baixa mobilidade e forte absorção, porém a absorção aumenta em solos ácidos. A precipitação mineral e a absorção são dois processos que limitam as concentrações do metal na água. ^[70]

Do ponto de vista ocupacional, as principais vias de exposição são a respiratória e a dérmica. ^[71] A principal fonte de exposição da população geral ao cobalto é o alimento. A exposição aguda a altos níveis de cobalto no ar resulta em efeitos respiratórios, como diminuição da função de ventilação, congestão, edema e hemorragia dos pulmões. Trabalhadores que inalam altas concentrações de cobalto podem apresentar a doença pneumoconiose por metal duro, uma forma progressiva de fibrose intersticial pulmonar. Na exposição dérmica os trabalhadores podem, às vezes, apresentar dermatite alérgica. ^[70]

Caso a exposição seja por via oral pode causar efeitos gastrointestinais, como por exemplo, diarreia, náuseas ou vômito e no sangue, dano no fígado e dermatite alérgica. O cobalto é um nutriente essencial em pequenas quantidades para mamíferos, incluindo o ser humano, e a forma essencial é a cobalamina, um componente da vitamina B12 usada no tratamento de anemia. ^[70]

As intoxicações por cobalto podem causar uma variedade de distúrbios de condução, repolarização e do ritmo cardíaco, causados por toxicidade direta. ^[72]

5.2 Metais não essenciais

5.2.1 Mercúrio (Hg)

O mercúrio é relativamente incomum na crosta terrestre e a sua libertação ocorre por processos naturais, como a erosão e a atividade vulcânica e mineração. ^[73] As atividades antropogénicas são as principais fontes de contaminação do ambiente. Uma vez libertado, o mercúrio permanece no ambiente, onde assume diversas formas químicas. As emissões para o ar ocorrem principalmente na forma de mercúrio elementar, que é muito estável e pode permanecer na atmosfera por muito tempo, possibilitando assim o seu transporte a longas distâncias. ^[74]

O mercúrio é o único metal no estado líquido à temperatura ambiente, está presente em diversas formas (metálico, orgânico, inorgânico) e pode encontrar-se em três estados de oxidação (0, +1, +2). Desta forma, tanto o Homem como os animais estão expostos a todas as formas de mercúrio através do ambiente. ^[75] É ainda utilizado em hospitais, sob a forma de termómetros e de medidores pressão arterial e comercialmente em baterias, luz fluorescente e interruptores. ^[76]

Quando o mercúrio se combina com elementos como o cloro, enxofre ou oxigénio, obtêm-se os compostos de mercúrio inorgânico, também designados como sais de mercúrio. ^[75] Estes compostos são usados em alguns processos industriais e na produção de outras substâncias químicas. O mercúrio pode ser ainda usado como conservante de vacinas, em cosméticos e sabões clareadores. ^[74] Por outro lado, se um átomo de mercúrio se liga covalentemente a pelo menos um átomo de carbono, da origem a compostos de mercúrio orgânico (metilmercúrio, etilmercúrio, fenilmercúrio).

Quanto ao mercúrio inorgânico, a exposição é ocupacional. No caso do mercúrio orgânico, a principal via de exposição humana é o consumo de peixes contaminados por metilmercúrio (MeHg), sendo este a forma mais tóxica deste metal. ^[75] A quantidade de metilmercúrio é a de maior interesse para a saúde humana já que é rapidamente e muito absorvida (cerca de 95%) no trato gastrointestinal, sendo distribuída no corpo e atravessando facilmente a barreira placentária e a hematoencefálica. ^[75]

Considerado não essencial, pois não é um componente normal dos tecidos de organismos vivos, a sua concentração é muito variável de um organismo para outro, a sua ausência não causa nenhuma anormalidade conhecida e não participa em nenhuma atividade indispensável ao pleno funcionamento orgânico. A sua presença é, por outro lado, considerada danosa aos fenómenos químicos que suportam a vida. ^[76]

O mercúrio é considerado um dos metais mais perigosos no que diz respeito à contaminação ambiental e à saúde humana. ^[77]

Este metal, apesar de conhecido como substância altamente tóxica, apresenta ampla aplicação nas áreas de garimpagem para extração de ouro e no sector industrial. E o mercúrio inorgânico depositado nos rios e mares como resultado de processos industriais ou mesmo como parte de seu ciclo natural, após a biotransformação em metilmercúrio, ingressa na cadeia alimentar atingindo o ser humano através da alimentação de peixes.

^[78] As aves e os mamíferos que se alimentam a base de peixes, estão mais expostos ao metilmercúrio do que qualquer outro animal no ecossistema aquático. ^[75]

O mercúrio presente nas amálgamas utilizadas pelos dentistas, também pode ser uma fonte de contaminação. Neste caso, a exposição ao mercúrio deve-se à libertação de pequenas partículas da amálgama por processos vulgares como a corrosão, a mastigação e a fragmentação. Esse mercúrio vai ser então inalado como vapor de mercúrio ou deglutido após dissolução na saliva. ^[75] Trata-se, portanto, de uma questão ambiental e de saúde pública. ^[78]

As mais importantes formas de contaminação pelo metal podem ser consideradas o contacto dérmico acidental com líquido ou sais empregues na manipulação de componentes eletrónicos, a inalação do vapor, por exemplo, em exposição ocupacional e a contaminação pela ingestão alimentar, destacadamente a dieta piscívora. ^[79]

O mercúrio está essencialmente presente em alimentos provenientes de lagos, rios e mares, pois o mercúrio proveniente das indústrias do papel, madeira, materiais elétricos, fábricas de tintas, pesticidas agrícolas, instituições hospitalares e científicas, acaba de alguma maneira por chegar até essas águas. A água constitui um habitat para inúmeras espécies, sendo que muitas dessas espécies absorvem esse mercúrio. Algumas espécies são consumidas pelo ser humano ocorrendo, assim, a exposição do Homem por esta via, dado que o mercúrio é facilmente absorvido pelo nosso organismo. ^[75]

O consumo de grandes quantidades de metilmercúrio durante semanas ou meses pode causar dano no sistema nervoso, em áreas sensoriais e de coordenação. Leva à existência de formigueiro nas extremidades e ao redor da boca, falta de coordenação e diminuição do campo visual. Crianças nascidas de mães contaminadas com metilmercúrio apresentaram anormalidades no desenvolvimento e paralisia cerebral. É

importante realçar que os riscos por consumo de peixes e mariscos dependem da quantidade ingerida e dos níveis de mercúrio presentes nos organismos ingeridos. [74]

A inalação de altas concentrações de vapor de mercúrio metálico pode causar rápido dano aos pulmões. Por outro lado, a inalação crônica de baixas concentrações dos vapores pode produzir distúrbios neurológicos, problemas de memória, erupções cutâneas e insuficiência renal. A ingestão de grandes quantidades de determinados compostos inorgânicos de mercúrio pode produzir irritação e corrosão no sistema digestivo. [74]

A Organização Mundial de Saúde estima que na população em geral da Europa e dos Estados Unidos da América, a ingestão diária de mercúrio inorgânico é de cerca de 4 µg, enquanto a ingestão diária de todas as outras formas de mercúrio é de cerca de 6,6 µg. [75]

A absorção do mercúrio dá-se principalmente por via pulmonar, através da inalação, apesar de residualmente também poder ocorrer por via digestiva e cutânea. A percentagem de retenção nos pulmões varia de 74% a 76%, existindo uma concentração ambiental de 100 mg/m³. Dos pulmões, o mercúrio é levado pelo sangue e distribui-se pelo organismo, acumulando-se nos rins, no sistema nervoso central, no fígado, na medula óssea, nas vias aéreas superiores, na parede intestinal, na pele, nas glândulas salivares, no coração, nos músculos e na placenta. [80]

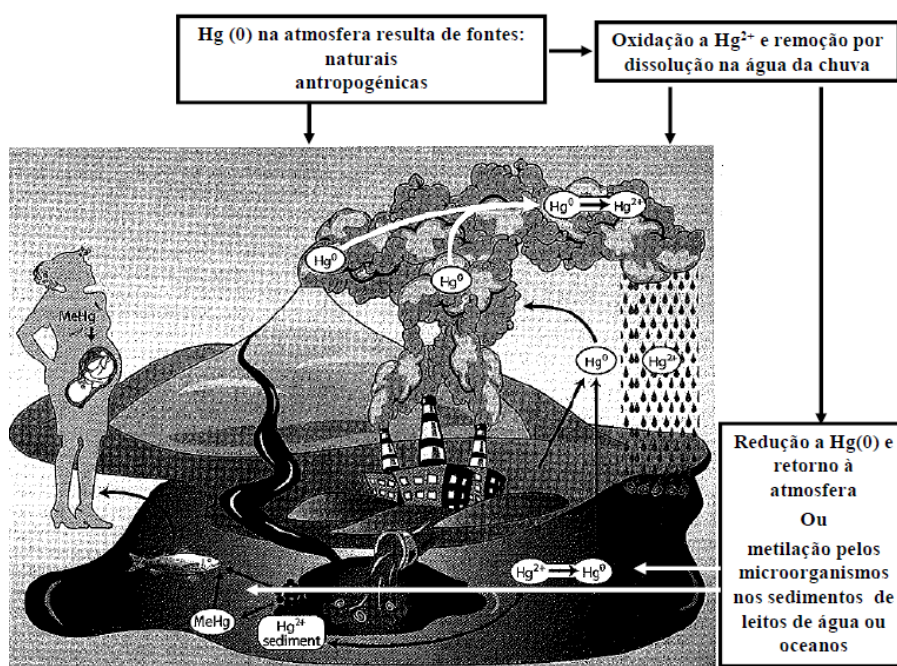


Figura 2 – Fontes de contaminação de mercúrio

(Lee, R., *et al.*, 2009)

Os sintomas e efeitos da contaminação por mercúrio são inúmeros e vão desde a simples perda de sensibilidade nas extremidades do corpo humano até a perda parcial da visão e total da audição. Por outro lado, constitui-se também como um elemento cancerígeno. O órgão mais vulnerável é o sistema nervoso central, mas o sistema renal e o sistema pulmonar também são suscetíveis à toxicidade. ^[75]

Essa distribuição do metal no organismo pode, segundo vários estudos, gerar uma ampla variedade de efeitos tais como, doenças autoimunes, imunossupressão, anomalias cromossômicas, leucemia, cancro do fígado e do pulmão, infertilidade masculina, morte fetal, malformações congênitas, alterações no DNA, redução no peso do cérebro, retardamento do crescimento, na fala, no andar e no desenvolvimento intelectual, deficiência de concentração, insanidade, distúrbios visuais e cegueira, alucinações, tremores, fraqueza muscular, ataxia, paralisia, coma, depressão, dispneia, hipertensão, taquicardia, perda de audição, de memória e de sensibilidade, gastroenterite, pneumonia e morte. ^[80]

Como foi dito anteriormente, uma das consequências da exposição ao mercúrio é o carcinoma renal. A urina é um bom indicador da acumulação deste metal no rim, especialmente em exposições crônicas ao vapor de mercúrio, pois a concentração urinária correlaciona-se melhor com a exposição ao mercúrio inorgânico. Como possíveis indicadores de nefrotoxicidade temos as enzimas β -galactosidase e NAG (Nacetyl- β -D-glucosaminidase). ^[75]

Com todas estas evidências resultantes de diferentes estudos efetuados e, ainda, investigações feitas pela mesma, a Agência Internacional de Pesquisa em Cancro (IARC) classifica os compostos de metilmercúrio como possíveis cancerígenos humanos. ^[74]

5.2.2 Chumbo (Pb)

O chumbo é um metal cinza-azulado encontrado em pequenas quantidades na crosta terrestre, geralmente associado a minérios, principalmente aos que contêm zinco. ^[81] O chumbo raramente é encontrado no seu estado natural, mas sim, em combinações com outros elementos. ^[82] O sulfeto de chumbo é a fonte primária de chumbo mais importante e a principal fonte comercial. O chumbo pode ser utilizado na forma de metal, puro ou ligado a outros metais, ou como compostos químicos, principalmente na forma de óxidos. O chumbo metálico é utilizado em indústrias químicas e de construção, lâminas de proteção contra raios X, material de revestimento na indústria automóvel, revestimento de cabos e ainda está presente em várias ligas. Os óxidos de chumbo são usados em placas de baterias elétricas e acumuladores, vitrificados, esmaltes, vidros e componentes

para borracha. Os sais de chumbo formam a base de tintas e pigmentos. Cerca de 40% do chumbo é usado como metal, 25% em ligas e 35% em compostos químicos.^[81]

Este metal funde a uma temperatura de 327 graus centígrados e evapora-se a temperaturas superiores a 500 graus centígrados, produzindo a contaminação do ar no ambiente de trabalho.^[83]

O chumbo é um dos metais mais antigos e muitas das primitivas aplicações têm persistido através dos séculos.^[82] O chumbo foi um dos primeiros metais a ser utilizado pelo Homem pressupondo-se a sua utilização na Ásia em 4000 a.C. Por ser utilizado de forma tão intensiva e ao longo de tanto tempo, a história das intoxicações que provoca é extensa.^[75]

O chumbo é libertado no ambiente por atividade antropogénica, principalmente através de fábricas e atividades de construção. É encontrado na atmosfera na forma particulada e as partículas são eliminadas com relativa rapidez por deposição seca e húmida, porém, partículas pequenas podem ser transportadas a longas distâncias.^[81]

A concentração de chumbo no solo geralmente é baixa, porém torna-se mais elevada nas camadas superficiais devido à precipitação atmosférica. O chumbo pode estar presente na água de torneira como resultado da sua dissolução a partir de fontes naturais, principalmente por soldas, acessórios e conexões contendo chumbo.^[81]

A principal exposição ao chumbo resulta do consumo alimentar. A ingestão diária média de um adulto é de 0,1 a 2 mg. Verifica-se um elevado risco de intoxicação em crianças quando os valores sanguíneos deste metal são superiores a 10 µ/L. As crianças descendentes de trabalhadores que estão sujeitos a uma exposição ocupacional ao chumbo apresentam níveis sanguíneos de chumbo mais elevados do que as restantes crianças.^[75]

De qualquer maneira, a absorção de chumbo pela via digestiva depende principalmente de fatores relacionados com a alimentação, como o estado de jejum, a ingestão de proteínas e a presença de cálcio, ferro e fósforo. Uma deficiência destes nutrientes aumenta a absorção de chumbo.^[75]

O chumbo presente na água ou noutras bebidas é mais rapidamente absorvido do que aquele que se encontra presente nos alimentos. A absorção ocorre originalmente no duodeno por mecanismos ainda indefinidos, podendo porém, envolver o transporte ativo ou a difusão, tanto do chumbo ionizado como dos complexos inorgânicos ou orgânicos.

Outras fontes de exposição ao chumbo são os cosméticos e remédios caseiros. O metal está presente também no tabaco em concentrações entre 2,5 e 12,2 µg/cigarro, das quais aproximadamente 2-6% podem ser inaladas pelo fumador. A quantidade do metal no cigarro depende da sua origem.^[81]

O chumbo é um elemento tóxico não essencial que se acumula no organismo. Na sua interação com a matéria viva, o chumbo apresenta tanto características comuns a outros metais pesados quanto algumas peculiaridades. Como esse metal afeta virtualmente todos os órgãos e sistemas do organismo, os mecanismos de toxicidade propostos envolvem processos bioquímicos fundamentais, que incluem a habilidade do chumbo de inibir ou imitar a ação do cálcio e de interagir com proteínas. Em níveis de exposição moderada (ambiental e ocupacional), um importante aspecto dos efeitos tóxicos do chumbo é a reversibilidade das mudanças bioquímicas e funcionais induzidas.^[84]

Mais de 80% do chumbo que entra diariamente no organismo é resultado da ingestão de alimentos, sujidade e poeiras contendo o metal. O chumbo pode afetar quase todos os órgãos, sendo o sistema nervoso central mais sensível, tanto em crianças como em adultos.

O chumbo orgânico estava presente na gasolina e atualmente só constitui um risco em determinados contextos ocupacionais. Por sua vez, o chumbo inorgânico está presente em tintas, canos, munições, cerâmica e jóias, entre outros. O chumbo orgânico é mais tóxico do que o inorgânico por ser mais rapidamente absorvido. Contudo o chumbo inorgânico é o que se encontra mais disseminado no ambiente.^[81] A maioria das intoxicações por chumbo é lenta e gradual e ocorre devido a sua exposição e acumulação.^[75]

Cerca de 90% do chumbo presente na corrente sanguínea circula acoplado aos glóbulos vermelhos. A deposição do chumbo nos eritrócitos e tecidos moles é o grande responsável pelos seus efeitos tóxicos. Ao longo da vida a acumulação de chumbo no organismo pode atingir valores compreendidos entre os 200 e os 500 mg, principalmente em trabalhadores que são vítimas de intoxicação ocupacional. A maioria desse chumbo vai-se acumular nos rins e no fígado.^[75]

A excreção dá-se por diversas vias, sendo de realçar a via renal e a gastrointestinal. Há estudos que apontam que 80% do chumbo ingerido é excretado, enquanto 15% é eliminado pelas fezes e pelo trato gastrointestinal. A excreção pela via digestiva ocorre tanto por secreção ativa, como por eliminação passiva através das glândulas salivares, pancreática e células parietais, pela descamação do epitélio intestinal e por excreção biliar. A excreção renal ocorre quase exclusivamente por filtração glomerular. As rotas menores de excreção são a eliminação pela pele, através do suor e da descamação, queda de cabelos, unhas e pelo leite materno, somando cerca de 5% do total da excreção.^[75]

Dos principais efeitos da exposição ao chumbo inorgânico fazem parte a fraqueza, irritabilidade, astenia, náusea, constipação com dor abdominal e anemia. Evidências sugerem que crianças são mais suscetíveis aos efeitos do chumbo do que os adultos.

Embora alguns sintomas clínicos da toxicidade sejam aparentes em concentrações de 70 µg/dL de chumbo no sangue, muitos distúrbios importantes ocorrem em concentrações mais baixas. Os compostos orgânicos de chumbo comportam-se como gases no trato respiratório e são mais absorvidos do que as partículas de chumbo inorgânico. ^[81]

O chumbo é extraordinariamente prejudicial ao cérebro e ao sistema nervoso em geral. Afeta o sangue, rins, sistema digestivo e reprodutor, é agente causador de hipertensão e é também um agente teratogénico. A intoxicação aguda caracteriza-se pela sede intensa, sabor metálico na boca, inflamação gastrointestinal, vômitos e diarreias. ^[75] Nas crianças, este metal provoca atraso físico e mental, perda de concentração e diminuição da capacidade cognitiva. Nos adultos, os problemas nos rins são comuns e aumento da pressão arterial também se verifica. De todas as alterações tóxicas produzidas pela intoxicação pelo chumbo, a encefalopatia é a mais importante e grave, tanto em adultos como nas crianças. Nos sintomas provenientes da encefalopatia provocada pelo chumbo incluem-se a letargia, vômitos, irritabilidade, perda de apetite, desenvolvimento do processo de ataxia e, conseqüentemente, coma e morte. ^[85]

A Agência Internacional de Pesquisa em Cancro (IARC) classifica os compostos inorgânicos de chumbo como prováveis cancerígenos para o ser humano, com base em estudos com animais que apresentaram tumores renais quando expostos a altas concentrações desses compostos na dieta. ^[81]

5.2.3 Arsénio (As)

O arsénio é um metal pesado que possui uma história fantástica. O seu uso terapêutico teve lugar há 400 a.C. havendo relatos de ter sido utilizado por Hipócrates e Aristóteles. Desde então, o arsénio tem vindo a ser objeto de muitos estudos, bem como de lendas e tradições. Foi o metal mais utilizado para envenenamentos na Idade Média, sendo que essa preferência manteve-se até ao início do século XX. Várias das suas características contribuíram para essa popularidade, pois o arsénio possui um aspeto inofensivo, insípidez ou sabor levemente adocicado, podendo ser facilmente misturado aos alimentos, é de fácil obtenção, evolução dos sintomas de intoxicação é traiçoeira podendo simular doença e, tinha também, presença nos líquidos de embalsamamento, pois uma vez que a vítima era embalsamada tornava-se impossível provar o envenenamento. ^[86]

O arsénio é um semi-metal tóxico e carcinogénico, descoberto em 1250 a.C. pelo filósofo e cientista Alberto Magnus. ^[87]

É um metalóide que ocorre naturalmente na crosta terrestre e está presente em mais de 200 minerais. Este elemento encontra-se em abundância na natureza, em solos, rochas, água, no ar e em organismos vivos, proveniente não só de origem natural, mas também de fontes antropogénicas, devido à sua utilização em medicina, na agricultura, na indústria e na atividade mineira.^[87] O elemento é encontrado em várias formas químicas e pode sofrer transformação através da ação de microrganismos, por mudanças nas condições geoquímicas ou por outros processos que ocorrem no meio ambiente.^[88]

Este metal é obtido como subproduto do tratamento de minérios de cobre, chumbo, cobalto e ouro. O arsénio metálico é utilizado na produção de ligas não-ferrosas e outros compostos para fabricação de semicondutores, incluindo diodos de emissão de luz, lasers, circuitos integrados e células solares. O ácido arsénico e o trióxido de arsénio são usados como descolorante, clareador e dispersante de bolhas de ar na produção de garrafas de vidro e outras vidrarias.^[89] O arsénio é um metal pesado, que pode ser encontrado em inseticidas, herbicidas, rodenticidas, medicamentos e promotores de crescimento. Em pequenas doses funciona como tónico e produtor de energia, devido a sua ação vasodilatadora.^[90]

É importante diferenciar as duas classes de compostos de arsénio, pois os inorgânicos são mais tóxicos que os orgânicos. A maioria dos compostos inorgânicos ou orgânicos de arsénio é um pó branco e não possuem odor ou sabor especial. Desta forma, não é possível saber se existe arsénio na comida, na água ou no ar.^[92]

O arsénio é libertado para o ambiente por fontes naturais (poeiras e vulcões) e antropogénicas, como mineração de metais não ferrosos, combustão de carvão e madeira e, também, incineração de lixo.^[89]

Encontra-se este metalóide em quantidades variáveis na água, solo e vegetais. Pode ser concentrado por organismos marinhos e depositado em volumes apreciáveis em rochas sedimentares ou ainda libertado como gás volátil (AsH_3 – arsina) sob a influência de fungos ou agentes redutores presentes em águas que contenham arsénio.^[86]

O transporte e distribuição do arsénio na água dependem da sua forma química e de interações com outros materiais presentes no meio.^[89]

O arsénio presente no solo forma complexos insolúveis com óxidos de ferro, alumínio e magnésio e, nesta forma, o metal apresenta pouca mobilidade. No entanto, o arsénio pode ser libertado da fase sólida sob condições redutoras, resultando em formas de arsénio com mobilidade, as quais podem lixiviar para a água subterrânea ou escoar para águas superficiais.^[89]

A exposição não ocupacional ao arsénio ocorre principalmente por ingestão de alimentos e água. A exposição ambiental por via inalatória é considerada mínima. O arsénio está presente em quantidades-traço em todos os alimentos e as concentrações mais elevadas

geralmente são encontradas nos frutos do mar, carnes e grãos, com teores mais baixos em derivados do leite, vegetais e frutas. O arsênio não é um elemento essencial ao ser humano.^[89]

Nos alimentos, o limite considerado tolerável para o consumo de arsênio é de, aproximadamente, $1 \mu\text{g g}^{-1}$. Para seres humanos, o envenenamento por arsênio inorgânico pode ser letal, se estes forem submetidos a grandes doses orais, principalmente, acima de 60 mg de arsênio por kg de massa corporal, através da comida ou bebida.^[88]

Uma possível explicação do efeito tóxico do arsênio pode ser dada pelo seguinte mecanismo, o elemento promove a inibição de várias enzimas mitocondriais e desativação da fosforilação oxidativa, o que causa prejuízos na respiração celular. Grande parte da toxicidade do arsênio resulta da sua capacidade de interagir com os grupos sulfidrilas das proteínas e enzimas, e também da capacidade de substituir o fósforo em várias reações.^[91]

Os efeitos na saúde humana podem ser agudos, subagudos (reversíveis) e crônicos, com repercussões a nível local ou sistêmico.^[87]

Os sinais e sintomas clínicos iniciais da intoxicação aguda são, a dor abdominal, vômito, diarreia, vermelhidão da pele, dor muscular e fraqueza. Esses efeitos são frequentemente seguidos por dormência e formigamento nas extremidades, câibras e pápula eritematosa. Estudos relatam lesões dérmicas, como hiper e hipopigmentação, neuropatia periférica, cancro de pele, bexiga e pulmão, e doença vascular periférica em populações que consumiram água contaminada com arsênio por longos anos.^[89]

A exposição crônica ao arsênio por ingestão de água potável está relacionada com aumento do risco de cancro da pele, pulmão, bexiga e rins, bem como outras alterações dérmicas.

A Agência Internacional de Pesquisa em Cancro (IARC) classifica o arsênio e compostos de arsênio inorgânico como cancerígenos para o ser humano.^[89]

5.2.4 Cádmio (Cd)

O cádmio foi descoberto em 1817 e rapidamente passou a ser um metal importantíssimo ao nível industrial, nomeadamente na produção de baterias, tintas e plásticos.^[75] Este metal é encontrado na natureza associado a sulfetos de minérios de zinco, cobre e chumbo.^[93]

As fontes naturais de cádmio na atmosfera são a atividade vulcânica, a erosão de rochas sedimentares e fosfáticas e os incêndios florestais. As fontes antropogénicas incluem as

atividades de mineração, produção, consumo e disposição de produtos que utilizam cádmio e as fontes consideradas não indicadas onde o cádmio é constituinte natural do material que está sendo processado ou consumido, como acontece nos metais não-ferrosos, ligas de zinco, chumbo e cobre, emissões de indústrias de ferro e aço, combustíveis fósseis (carvão, óleo, gás, turfa e madeira), cimento e fertilizantes fosfatados.^[80]

A água potável pode ser contaminada por cádmio devido a presença do metal como impureza no zinco de tubulações galvanizadas, soldas e acessórios metálicos.^[93]

O cádmio adsorvido a argila ou material orgânico pode entrar na cadeia alimentar. O pH é fator determinante para a disponibilidade do metal em solos e sedimentos, assim, quanto maior a acidez maior a disponibilidade. O cádmio sofre uma bioacumulação em plantas aquáticas, invertebrados, peixes e mamíferos. Concentrações elevadas, de 2 a 30 mg/kg de cádmio por peso húmido, são encontradas em moluscos e crustáceos.

O alimento é a principal fonte de exposição ao cádmio para a população geral e não fumadores. As carnes, peixes, ovos e laticínios contêm pouco cádmio, porém os órgãos internos, especialmente fígado e rins, podem conter concentrações mais elevadas. Normalmente, os produtos vegetais contêm mais cádmio que os produtos de origem animal. O hábito de fumar aumenta a exposição ao cádmio já que as folhas de tabaco acumulam naturalmente altas quantidades do metal.^[93]

Existem estudos que indicam que um indivíduo que fume 20 cigarros por dia faz uma inalação diária de 4 µg de cádmio. Cada cigarro contém 0,8 a 2 µg de cádmio sendo aproximadamente 25% a 45% absorvido por inalação aquando do seu consumo. Tal como já foi referido, a exposição ao cádmio ocorre essencialmente através dos alimentos, em particular nas ostras, mariscos e plantas podendo atingir valores entre os 100 e os 1000 µg/kg. A carne, o peixe e os frutos podem conter entre 1 a 50 µg/kg, enquanto as sementes entre 10 a 150 µg/kg de cádmio.^[75]

O cádmio é um metal pesado que mesmo sob baixas concentrações é tóxico. Níveis tóxicos deste elemento podem levar à desnaturação de proteínas e ao stress oxidativo, resultando em danos nas membranas, redução na atividade enzimática e ainda outras mudanças metabólicas.^[94] A Agência Internacional de Pesquisa em Cancro (IARC) classifica o cádmio como cancerígeno para o ser humano.^[93]

Este metal entra no organismo essencialmente por duas vias, a inalatória e a digestiva. A via inalatória ocorre essencialmente em ambiente industrial e ao consumo de tabaco. A quantidade de cádmio absorvido por essa via depende do tamanho, da forma química e da solubilidade das partículas retidas, da quantidade do metal depositada e do mecanismo de depuração.^[75]

O cádmio apresenta uma absorção dérmica, respiratória e gastrointestinal. A nível gastrointestinal apresenta uma absorção que pode variar entre os 5% e os 8%. Esta absorção está aumentada na presença de uma dieta pobre em cálcio, ferro ou pobre em proteína. Em geral, as mulheres apresentam concentrações sanguíneas mais elevadas de cádmio absorvido do que os homens. Da sua entrada no trato gastrointestinal podem ocorrer três situações, a sua excreção não originando acumulação, a ligação aos eritrócitos gerando pequenas acumulações e a união a metalotionina gerando o complexo cádmio-metalotionina.^[75]

Uma vez absorvido, o cádmio é transportado pelos eritrócitos até ao fígado onde é depositado. Uma vez no fígado, o cádmio liga-se a uma proteína de baixo peso molecular formando o complexo cádmio-metalotionina, sendo transportado do fígado para os rins onde, apesar de ser filtrado pelos glomérulos renais, é reabsorvido nos túbulos proximais e depositado nos lisossomas das células dos túbulos proximais. Este complexo presente nos lisossomas é lentamente catabolizado. No entanto, enquanto tal processo decorre provoca toxicidade renal.^[75]

Para baixas doses, o cádmio apenas se acumula nos rins, no entanto, para doses de contaminação elevadas o cádmio livre atinge o fígado, apesar disto, a concentração de cádmio no fígado depende do dano causado na função renal.

A excreção do cádmio é muito lenta e ocorre principalmente através da via urinária e intestinal. Há outras vias de excreção descritas, porém são de menor importância, como por exemplo, a saliva ou o suor.

O cádmio tem sido encontrado em vários órgãos tais como o pâncreas, os testículos, a tiróide, as glândulas salivares e o coração. O rim é o órgão que primeiro atinge uma concentração crítica de cádmio, como consequência da acumulação deste metal, sendo que o córtex renal é a região onde o cádmio está mais concentrado, resultando esta intoxicação em dano renal com proteinúria. Em trabalhadores expostos ao cádmio encontra-se com maior frequência o dano renal, devido à lesão nos túbulos proximais afetando as funções de reabsorção. As alterações morfológicas não estão especificadas, mas consistem numa contínua degeneração das células tubulares numa fase inicial, que ao longo do tempo se vai agravando, conduzindo a uma reação inflamatória intersticial e fibrose.^[80]

6. Saúde Pública

A saúde pública tem como objetivo proporcionar à população um bem-estar físico e psicológico, para isto ser possível são disponibilizadas, através do governo e do Ministério da Saúde, verbas que são destinadas à construção e melhoria de centros hospitalares públicos, à compra de medicamentos que terão distribuição gratuita nos centros médicos públicos e à realização de concursos públicos para a contratação de médicos especializados em várias áreas da saúde. Deste modo, a saúde pública não está apenas relacionada com a parte social, engloba também a parte política e económica constituídas pelas ações do Governo e do Ministério da Saúde. ^[93]

O Ministério da Saúde tem como foco principal planejar ações que melhorem a qualidade da saúde, que é um direito de todos os cidadãos independentemente da classe social a que pertencem. ^[93]

A saúde pública procura então transferir para os cidadãos as informações capazes de gerarem consciência do risco, mas também, tranquilidade e serenidade. É nesse quadro que se situa o funcionamento dos dispositivos que visam assegurar a informação pública, nomeadamente por uma linha telefónica interativa e de fácil acesso, associada à internet. Dimensão informativa a completar e a potenciar, naturalmente, por órgãos de comunicação social de qualidade. ^[95]

Inovadora, dinâmica e intimamente articulada com outros sectores, a saúde pública é, hoje, tal como no passado, uma alavanca impulsionadora do progresso e da coesão nacional. ^[95]

Arnaldo Sampaio (1908-1984), microbiologista, marcou a formação da maioria dos especialistas portugueses, transmitindo a noção da vastidão das áreas de interesse em saúde pública. Foi um dos primeiros a considerar natural a intervenção de médicos no processo de desenvolvimento através da colaboração técnica em projetos intersectoriais a fim de garantir a promoção da saúde e a prevenção das doenças pela adoção de medidas concretas capazes de reduzirem fatores de risco reconhecidos como tal.

Em 1977, Sampaio, que integrava o principal órgão dirigente da Organização Mundial da Saúde, participou nos trabalhos preparatórios da Conferência que, no ano seguinte, definiu um novo conceito filosófico para a saúde. A participação dos cidadãos e a conjugação de meios mobilizados, dentro e fora do sector da saúde, são as duas componentes essenciais que passaram a ser consideradas na nova abordagem. ^[95]

Em Portugal, o Serviço Nacional de Saúde seria criado no ano seguinte. O antigo Posto Médico dava lugar ao Centro de Saúde, onde médicos, enfermeiros e outros técnicos, nomeadamente de saúde ambiental, apoiados por elementos administrativos,

estabelecem uma relação de colaboração ativa com indivíduos e famílias, dando relevo à participação de representantes da Educação, da Segurança Social e de eleitos localmente pelas populações. A tradicional relação médico-doente seria, então, completada por uma outra, necessariamente mais ampla, isto é, a relação estabelecida entre a equipa de saúde e a comunidade. Passou, desta maneira, a ser possível estudar os fenómenos que caracterizam o primeiro contacto dos cidadãos com o Sistema de Saúde, recorrendo à utilização do método epidemiológico para assegurar os meios complementares para o diagnóstico da situação e para posterior controlo dos problemas identificados. ^[95] O Sistema de Saúde tem como objetivo permitir que todas as pessoas que necessitem encontrem auxílio médico. ^[93]

A Saúde Pública, baseada na evidência, ou seja, em métodos de prova e na análise de dados que conduz à produção de conhecimento científico, reflete e integra, necessariamente, muitos princípios. O facto de ter como base a evidência transforma-a numa disciplina científica do saber, absolutamente inquestionável.

Deixou de ficar circunscrita às atividades de prevenção primária e terciária. Passou, também, a ser considerada fundamental nas etapas do diagnóstico e tratamento de doenças e no controlo de problemas identificados no próprio hospital, sobretudo no âmbito da Segurança do Doente, como é o caso das infeções associadas aos cuidados de saúde. ^[95]

Esta área ocupa-se assim, de todos os cidadãos e organiza-se em todas as instituições do Sistema de Saúde como as unidades de saúde familiares ou estabelecimentos hospitalares ou ainda unidades de cuidados continuados.

A saúde pública é um conceito que se insere no novo paradigma, moldado pelo processo de mudança, inspirado no modelo social, mas que incorpora disciplinas científicas distintas e, também, novas tecnologias. Recebe contributos da sociologia, da antropologia, da biologia e da matemática, para além de muitas outras ciências.

Em Portugal, o Centro de Atendimento do Serviço Nacional de Saúde integra a Linha Saúde Pública e funciona no contexto de uma parceria público-privada para assegurar atendimento personalizado, em tempo real, aos cidadãos. Para além de aconselhamento individualizado, o Centro pode encaminhar o utente para os serviços de saúde do Sistema Nacional de Saúde mais adequados para responder ao problema identificado.

A saúde pública de hoje preocupa-se, também, com o desenvolvimento da formação e investigação em saúde, no quadro do processo de inovação. A formação, pré ou pós-graduada, bem como a formação contínua, em serviço ou não, dos membros que integram as equipas é uma componente essencial a ter em consideração pelos dirigentes dos diversos níveis do Sistema. ^[95]

A adoção pela União Europeia, a partir de 2003, do Programa Europeu de Saúde Pública, acabaria por clarificar o próprio conceito de saúde pública ao equacionar como três principais eixos, os conhecimentos, os sistemas de alerta/resposta rápidos e os determinantes da saúde.

A redução, prevenção e controlo de problemas de saúde pública como as doenças não-transmissíveis (cancro, doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade e doenças respiratórias crónicas) bem como a violência, os riscos ambientais, a desordem urbana e tantos outros, impõem a conjugação de atividades sinérgicas conduzidas por especialistas de diferentes disciplinas científicas e de múltiplas áreas dos sectores público, social e privado (com destaque a conceder às organizações não-governamentais da sociedade civil).

A administração da saúde é uma outra vasta área da saúde pública, pois gerir e organizar o próprio sistema exige rigor e impõe inovação, tendo em atenção que os recursos financeiros são limitados. É no processo de planeamento que os especialistas de saúde pública precisam do apoio político para a concretização efetiva dos programas, projetos, ações e iniciativas que se devem articular entre si num sistema coerente. É a dimensão que envolve a mobilização de recursos e as decisões políticas. ^[95]

Assim, a saúde pública em Portugal obteve um novo impulso com os trabalhos conduzidos no quadro dos Congressos Nacionais de Saúde Pública. A parceria estabelecida para o efeito entre a Direcção-Geral da Saúde, o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, a Escola Nacional de Saúde Pública e o Instituto de Higiene e Medicina Tropical, bem como com o Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto constitui uma plataforma para o desenvolvimento da saúde pública. ^[95]

Uma das grandes preocupações para saúde pública é a existência de metais tanto a nível ambiental como no organismo humano, que devido à quantidade existente e à possibilidade de ultrapassar os valores ideais se podem tornar tóxicos para o ser humano. Temos como metais essenciais ao organismo, aqueles que mais interessam para este estudo, o cobre e o zinco. Estes metais atingindo certos valores podem provocar toxicidade no organismo humano.

7. Stress Oxidativo, Inflamação e Carcinogênese

A manutenção do equilíbrio entre a produção de radicais livres e as defesas antioxidantes é uma condição essencial para o funcionamento normal do organismo. Quando este equilíbrio tende para a produção de radicais livres dizemos que o organismo está em stress oxidativo, e nestas situações os radicais livres em excesso podem oxidar e danificar lípidos celulares, proteínas e DNA, inibindo a sua função normal e conduzindo a várias doenças. Em organismos aeróbios, os radicais livres são constantemente produzidos durante o funcionamento normal da célula, na maior parte sob a forma de espécies reativas de oxigénio (ROS) e de nitrogénio (RNS).

Em concentrações baixas ou moderadas, as ROS podem ser benéficas para a célula, estando envolvidos em vários processos fisiológicos de sinalização e de regulação. No entanto, há situações em que o equilíbrio entre a produção de ROS e as defesas antioxidantes pode ser destruído devido a uma produção excessiva de ROS, ou porque existe uma deficiência nas defesas antioxidantes da célula. A este desequilíbrio chamamos stress oxidativo e nestas situações as ROS em excesso podem oxidar e danificar lípidos celulares, proteínas e DNA, levando à sua modificação e frequentemente à sua inutilização, inibindo a sua função normal. O stress oxidativo pode ter causas naturais, como o que ocorre em situações de exercício físico extremo ou em processos de inflamação, mas pode também ter causas não naturais como a presença de xenobióticos no organismo ou em situações relacionadas com várias doenças.^[96]

Quando o tecido sofre uma agressão é inevitável que o organismo tente desencadear uma reação de infeção ou inflamação que consiste na aglutinação das plaquetas sanguíneas à volta do local infetado. Quando isto acontece, há o desencadeamento de um processo com a libertação de diversos mediadores químicos através do sistema imunológico que ajuda o processo de reparação. Sendo que os leucócitos participam ativamente na resposta inflamatória, é importante realçar que estes representam a primeira linha de defesa do organismo contra agentes invasores e atuam em consonância com os linfócitos e macrófagos. Uma vez iniciada a resposta inflamatória, estas células são as primeiras a ser recrutadas para os locais afetados devido à sua elevada mobilidade e capacidade fagocitária.

No organismo humano, as ROS e RNS são geradas de forma basal em processos fisiológicos, verificando-se um aumento da sua produção em vários processos de agressão ao organismo, nomeadamente em processos inflamatórios, envolvendo macrófagos, neutrófilos e eosinófilos. Estas espécies são de extrema importância no combate a agentes invasores. No entanto, o seu excesso está associado ao denominado

stress oxidativo, que se pode definir como um desequilíbrio entre espécies pró-oxidantes e antioxidantes a favor das primeiras, num sistema biológico.

As doenças cardiovasculares, a carcinogénese e o envelhecimento são exemplos representativos de consequências que decorrem do stress oxidativo. ^[97]

Hoje em dia, o cancro é a doença que mais afeta a população, constituindo assim uma grande preocupação para todo o Sistema de Saúde.

Embora exista uma grande quantidade de complexidade em doenças neoplásicas, as células cancerosas exibem atributos distintos entre os tipos de tumores que permitem que estas células cresçam e formem metástases para órgãos distantes. As células cancerígenas crescem mais rapidamente do que as células saudáveis do corpo, sendo esta uma das razões pelas quais esta doença é capaz de se espalhar rapidamente, uma vez que ganhou uma posição. ^[98]

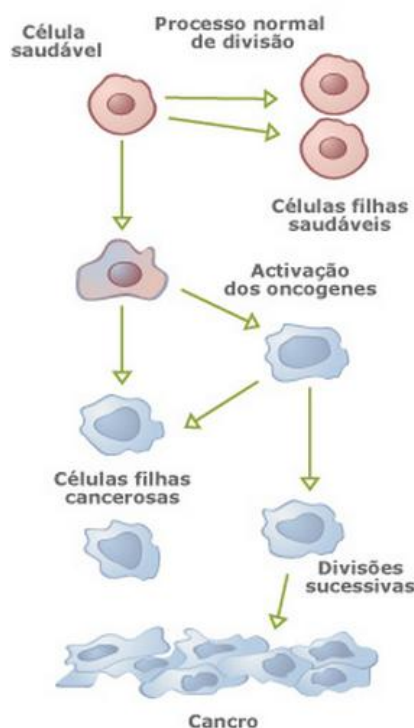


Figura 3 – Mecanismo de formação do cancro.

(Portal de Oncologia Português – disponível em: <http://www.pop.eu.com/portal/publico-geral/o-cancro2.html>)

A história natural da maioria dos tumores malignos pode ser dividida em quatro fases, a transformação maligna, o crescimento da célula transformada, a invasão local e a metástase. O processo de transformação maligna ocorre em vários estágios e resulta do

acumular de alterações genéticas. Essas alterações genéticas são conhecidas como mutações e podem ocorrer por ação de agentes ambientais como substâncias químicas, radiação ou vírus. ^[99]

O cancro resulta de uma série de acontecimentos moleculares que alteram fundamentalmente as propriedades normais das células. Em células cancerosas, os sistemas normais de controlo que impedem o crescimento excessivo de células e a invasão de outros tecidos estão desativados. Estas células alteradas dividem-se e crescem na presença de sinais que normalmente inibem o crescimento de células e, portanto, eles não precisam de sinais especiais para induzir o crescimento e divisão celular. Como essas células crescem, elas desenvolvem novas características, incluindo mudanças na estrutura, diminuição da adesão celular e produção de novas enzimas. Estas alterações hereditárias fazem com que a célula e sua descendência se divida e cresça, mesmo na presença de células normais, que normalmente inibem o crescimento de células vizinhas. Estas alterações permitem que as células cancerosas se espalhem e que invadam outros tecidos. As anormalidades nas células cancerosas geralmente resultam de mutações nos genes que codificam proteínas que, por sua vez, regulam a divisão celular. Ao longo do tempo, o número de genes mutados aumenta, e isso acontece muitas vezes porque como os genes que produzem as proteínas que normalmente reparam danos no DNA são mutantes, ou seja, não funcionam normalmente. Consequentemente, as mutações começam a aumentar na célula, causando outras anormalidades que afetam a própria célula e as células filhas. Algumas destas células mutantes morrem, mas outras alterações podem dar à célula anormal uma vantagem seletiva que permite multiplicar muito mais rapidamente do que as células normais. Este crescimento acentuado descreve a maioria das células cancerosas, que adquiriram funções que se encontram reprimidas nas células normais e saudáveis. Enquanto essas células permanecem no seu local original são consideradas benignas, caso as mesmas se tornem invasivas, são consideradas malignas. ^[99]

Relativamente às células benignas e/ou pré-malignas, estas possuem diferentes tipos de alterações, tais como, a Hiperplasia, que corresponde ao aumento do número de células, que se dividem mais rapidamente do que o habitual, no tecido de uma área específica, a Metaplasia que está presente quando ocorre uma substituição de um tipo de célula por outra de localização diferente e, por último, a Displasia, correspondente ao desenvolvimento anormal de um tecido, devido ao crescimento de células alteradas. Posto isto, se deixarmos desenvolver esta situação sem qualquer tratamento, alguns casos de displasia podem evoluir para cancro. ^[35]

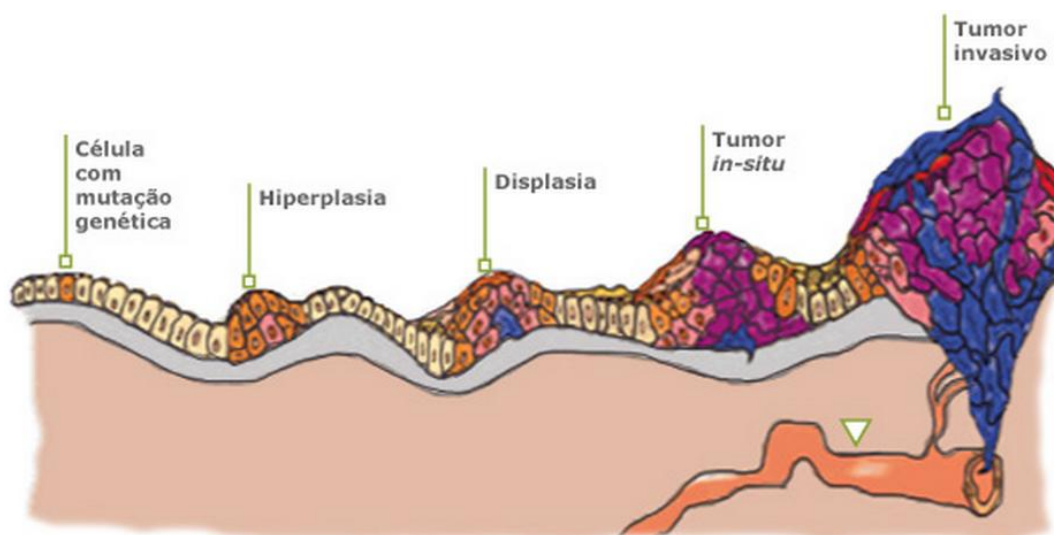


Figura 4 – Etapas de desenvolvimento de um tumor

(Portal Português de Oncologia – disponível em: <http://www.pop.eu.com/portal/publico-geral/o-cancro2.html>)

As células cancerosas em tumores malignos podem muitas vezes resultar em metástases e nesse momento, estamos perante o envio de células cancerosas para locais distantes no corpo, onde podem formar novos tumores. A invasão e metástase são processos relacionados com os tumores malignos e possuem diferentes etapas. Estudos revelaram que embora milhões de células do tumor primário sejam lançadas diariamente na circulação, somente algumas metástases são produzidas. Isto é explicado pelo facto de células de um mesmo tumor serem heterogêneas e apenas algumas terem potencial de formarem metástases. ^[99]

Para que uma célula neoplásica obtenha sucesso na metastização ela deve inicialmente destacar-se do tumor primário, invadir e migrar nos tecidos adjacentes, infiltrar e sobreviver na corrente circulatória, aderir e atravessar os capilares sanguíneos e sobreviver num tecido estranho ao da sua origem. Cada uma destas etapas requer habilidades especiais, fazendo com que o processo de metástase seja seletivo.

Vários são os agentes carcinogénicos que promovem alterações no DNA transformando as células em malignas. Eles dividem-se em três categorias, os carcinogénicos químicos, a energia radiante e os vírus oncogénicos. Já a carcinogénese é dividida em duas fases, a iniciação e a promoção. Na iniciação, as células são expostas a agentes cancerígenos que promovem alterações permanentes no DNA (mutação) e na promoção ocorre a proliferação das células transformadas. ^[100]

Na carcinogénese química, uma grande quantidade de substâncias químicas apresentam potencial carcinogénico. Algumas não necessitam de transformação química para promover carcinogénese e são chamadas de agentes carcinogénicos de ação direta. Outras requerem conversão metabólica *in vivo* para que os produtos finais sejam capazes de transformar as células, sendo neste caso conhecidas como agentes carcinogénicos de ação indireta ou pró-carcinogénicos.^[101]

Relativamente aos agentes carcinogénicos provocados pela radiação, sendo esta na forma de raios ultravioleta da luz solar, radiações eletromagnéticas (raios x, raios gama) e radiações particuladas (partículas alfa, beta, próton e neutrão), podem provocar alterações celulares e desenvolvimento de cancro. Os raios ultravioleta estão relacionados com o aumento da incidência de carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular e melanoma de pele. As radiações ionizantes de origem médica (radioterapia), ocupacional (mineiros de elementos radioativos) e a bomba atômica (Hiroshima e Nagasaki) estão associados a uma grande variedade de tumores malignos.

[99]

Apenas um pequeno número de cerca de 35.000 genes no genoma humano tem sido associada com o cancro. Alterações no mesmo gene estão muitas vezes associadas a diferentes tipos de cancro. Os genes que possuem um mau funcionamento podem ser genericamente classificados em três grupos.

O primeiro grupo é chamado proto-oncogenes, do qual fazem parte os genes que produzem produtos proteicos, que normalmente aumentam a divisão celular ou inibem a morte celular normal. As formas mutadas destes genes são chamadas oncogenes. O segundo grupo, tem o nome de supressores de tumor e produz proteínas que normalmente impedem a divisão celular ou causam a morte celular. O terceiro grupo contém os genes de reparo de DNA, que ajudam a prevenir mutações que levam ao cancro. Desta forma, podemos dizer que o crescimento celular é mantido e controlado por regulação dos proto-oncogenes que aceleram o crescimento e os genes supressores de tumor, que promovem o lento crescimento celular. As mutações que produzem oncogenes aceleram o crescimento, enquanto aqueles que afetam os supressores tumorais impedem a inibição normal de crescimento. Em ambos os casos, o crescimento celular é descontrolado.^[101]

8. Rim

O rim é um dos órgãos mais bem-diferenciados do corpo. Funções endócrinas, regulação da pressão arterial e da hemodinâmica intraglomerular, transportes de solutos e água, equilíbrio ácido-básico e eliminação dos metabolitos dos nutrientes ou dos fármacos são processos realizados por mecanismos complexos da função renal.

O desenvolvimento do rim tem origem no mesoderma intermediário, sob o controle ordenado ou sequencial de um crescente número de genes. A transcrição desses genes é dirigida por estímulos morfogénicos que incitam os botões uretéricos a penetrarem no blastema metanéfrico, onde induzem as células mesenquimais primárias a formar os primórdios dos nefrónios.

Os botões uretéricos derivam dos ductos néfricos posteriores e transformam-se nos ductos coletores que, por fim, afunilam para formar a pelve renal e o ureter. O mesênquima induzido passa por transições mesenquimal-epiteliais para formar os corpúsculos em forma de vírgula situados na extremidade proximal de cada botão uretérico, resultando na formação dos nefrónios em S que se ligam às células endoteliais penetrantes derivadas dos angioblastos germinativos. Os botões uretéricos ramificam-se, e cada ramo produz um novo grupo de nefrónios, sendo que o número de ramificações determina a quantidade total de nefrónios de cada rim. ^[101]

Os glomérulos evoluíram como filtros capilares complexos com endotélio fenestrado. Em torno de cada capilar, há uma membrana basal coberta por podócitos epiteliais, que se fixam por processos pseudopodais especiais e compartilham uma membrana com poro ou fenda entre as células adjacentes. Esses capilares glomerulares encontram-se numa matriz mesangial coberta pelos epitélios tubulares parietal e proximal que formam a cápsula de Bowman. As células mesangiais provêm de uma linhagem embrionária compatível semelhante à das células arteriolas ou justaglomerulares e possuem fibras contrácteis de actina-miosina. Estas células estabelecem contacto com as alças capilares dos glomérulos, e a sua matriz permite manter uma conformação condensada. O interstício renal fica situado entre os nefrónios, cuja região forma o espaço funcional que circunda os glomérulos e os seus túbulos a jusante, onde se localizam células residentes e circulantes, como os fibroblastos, células dendríticas, alguns linfócitos e macrófagos repletos de lipídios. Os capilares corticais e medulares, que retiram solutos e água depois da recuperação tubular do filtrado glomerular, também fazem parte da trama intersticial, assim como uma teia de tecido conjuntivo que sustenta a arquitectura típica dos rins com os seus túbulos dobrados. As relações precisas entre essas estruturas determinam a fisiologia singular do rim.

Cada nefrônio sofre uma subdivisão durante o desenvolvimento embrionário, em túbulo proximal, ramos descendente e ascendente da alça de Henle, túbulo distal e ducto coletor. Esses segmentos tubulares clássicos possuem subsegmentos identificados por seus epitélios altamente diferenciados que atendem às funções fisiológicas regionais. Todos os nefrônios possuem os mesmos componentes estruturais, porém existem dois tipos cujas estruturas dependem da sua localização no rim. A maioria dos nefrônios é cortical com os seus glomérulos localizados nas regiões intermediária ou externa do córtex e com as alças de Henle curtas e, em menor número, existem os nefrônios justamedulares, que possuem os seus glomérulos situados no limite entre o córtex e a camada externa da medula e têm as alças de Henle longas. Existem diferenças cruciais também na irrigação sanguínea desses nefrônios, pois os capilares peritubulares que circundam os néfrons corticais são compartilhados com nefrônios adjacentes e, por outro lado, os nefrônios justamedulares utilizam capilares distintos conhecidos como vasa recta. Os nefrônios corticais são responsáveis pela maior parte da filtração glomerular, por serem mais numerosos e suas arteríolas aferentes mais calibrosas que as eferentes, sendo que os nefrônios justamedulares com alças de Henle mais longas geram um gradiente hiperosmolar que possibilita a formação de urina concentrada. ^[101]

O fluxo sanguíneo renal drena cerca de 20% do débito cardíaco ou 1,000 mL/min. O sangue chega a cada nefrônio por meio da arteríola aferente que se afila até formar um capilar glomerular, onde grandes quantidades de líquidos e solutos são filtrados como líquido tubular. As extremidades distais dos capilares glomerulares juntam-se para formar a arteríola eferente, que leva ao primeiro segmento de uma rede capilar secundária ao redor dos túbulos corticais. Desse modo, o nefrônio cortical possui dois sistemas capilares dispostos em série e separados pela arteríola eferente, que regula a pressão hidrostática destes dois leitos capilares. Os capilares peritubulares drenam para pequenos ramos venosos, que se reúnem para formar veias mais calibrosas e finalmente emergir como veia renal.

O gradiente da pressão hidrostática através da parede do capilar glomerular é a principal força motriz da filtração glomerular. A pressão oncótica no lúmen capilar é determinada pela concentração das proteínas plasmáticas não-filtradas, supera parcialmente o gradiente de pressão hidrostática e impede a filtração. Cerca de 20% do fluxo plasmático renal são filtrados para dentro do espaço de Bowman, e a razão entre a taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal determina a fração de filtração. Vários fatores predominantemente hemodinâmicos contribuem para a regulação da filtração em condições fisiológicas.

Embora a filtração glomerular seja afetada pela pressão da artéria renal, esta relação não é linear ao longo da faixa das pressões arteriais fisiológicas. O reflexo miogénico é a

primeira linha de defesa contra as oscilações do fluxo sanguíneo renal. As alterações súbitas da pressão de perfusão renal provocam constrição ou dilatação reflexa da arteríola aferente em resposta a aumento ou redução da pressão, respetivamente. Essa reação ajuda a proteger o capilar glomerular das elevações repentinas da pressão sistólica.

Os túbulos renais são formados por epitélios altamente diferenciados, cujas morfologias e funções variam acentuadamente ao longo do nefrónio. As células que revestem os diferentes segmentos tubulares formam monocamadas que se conectam por uma região especializada das membranas laterais adjacentes, conhecida como junção íntima. As junções íntimas formam uma barreira oclusiva que separa a luz do túbulo dos espaços intersticiais que o circundam. Essas junções especializadas também dividem a membrana celular em regiões bem definidas, como por exemplo, a membrana apical fica voltada para o lúmen tubular, enquanto, a membrana basolateral, fica voltada para o interstício. Essa separação física das membranas permite que as células disponham proteínas e lipídios da membrana em posições assimétricas nas diferentes regiões. A disposição assimétrica das proteínas da membrana, especialmente das proteínas que efetuam os processos de transporte, assegura a estrutura necessária ao movimento direcionado dos líquidos e solutos pelo nefrónio.^[102]

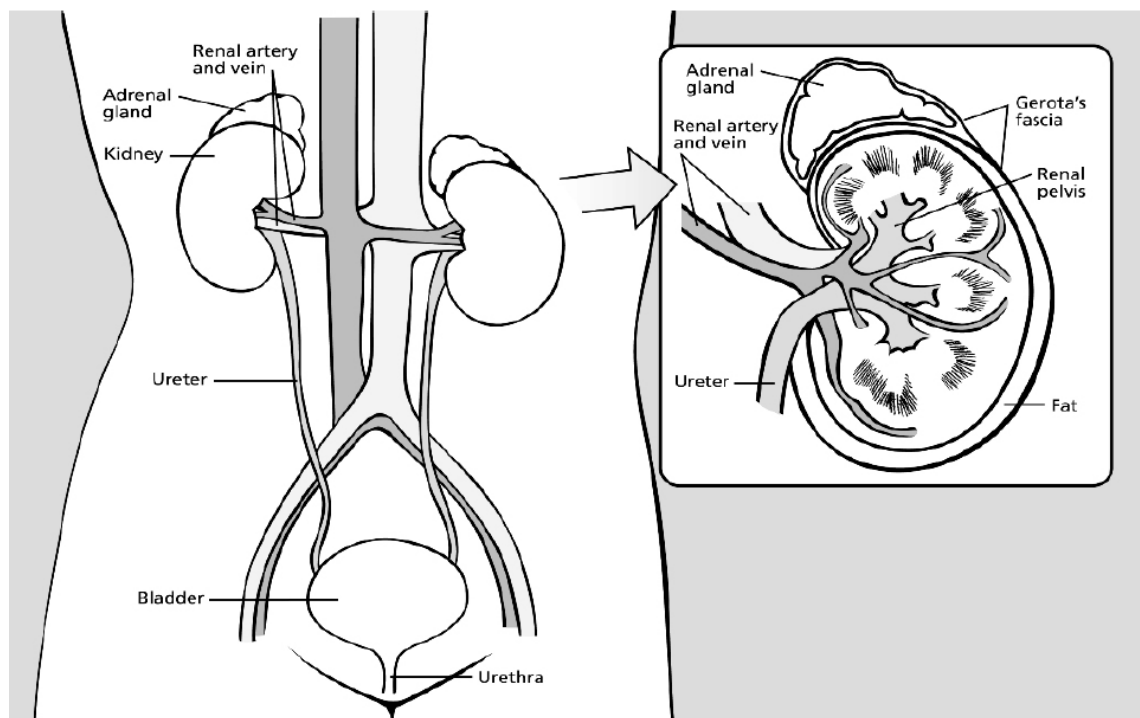


Figura 5 - Sistema Renal

(Ljungberg, B. *et al.*, 2009)

8.1 Nefrotoxicidade

A nefrotoxicidade surge como resultado do efeito tóxico de algumas substâncias sobre os rins. A nefrotoxicidade é um dos problemas renais mais comuns e ocorre quando o corpo é exposto a uma droga ou toxina que causa danos ao órgão referido. Quando o dano renal ocorre, o corpo é incapaz de remover do excesso de urina e de resíduos.

O estado de nefrotoxicidade pode ser temporário devido uma elevação temporária de valores laboratoriais de ureia e/ou creatinina. Se esses níveis estão elevados, pode ser devido a uma condição temporária, como a desidratação ou desenvolvimento de uma insuficiência renal.

A nefrotoxicidade pode ser causada também pelos produtos de contraste. Estes produtos são compostos à base de iodo e são utilizados para angiografia, urografia ou tomografia computadorizada. Esses compostos absorvem radiação e não deveriam interagir com o organismo. Porém, na prática clínica, tem sido constatado que os agentes de contraste não são totalmente inertes e mostram um certo grau de interação e, apesar de serem usualmente seguros, o seu uso não é livre de efeitos colaterais incluindo reações de hipersensibilidade sistêmica, reações adversas cardíacas (hipertensão, taquicardia, arritmia), efeitos vasculares (agregação plaquetária, vasoconstrição, trombose) e efeitos adversos renais. ^[102]

O rim, como responsável pela maior parte da excreção de substâncias, é alvo de componentes tóxicos, incluindo os produtos de contraste. A nefropatia induzida pelos produtos de contraste pode ser definida de várias maneiras. As mais comuns são aumentos absolutos nas concentrações séricas de creatinina (de 0,5 a 1mg/mL) ou aumentos proporcionais de creatinina de 25% a 50%. Normalmente, esse aumento ocorre de 48 a 72 horas após a administração do radiocontraste e a situação é normalizada de 7 a 10 dias. Entretanto, a insuficiência renal aguda pode-se desenvolver e durar até 4 semanas.

O principal fator de risco para o desenvolvimento da nefropatia induzida pelos produtos de contraste é a insuficiência renal pré-existente, sendo que quanto menor a taxa basal de filtração glomerular, mais alta a incidência da nefropatia.

A existência de problemas cardíacos também predispõe o paciente ao desenvolvimento da nefropatia e a desidratação secundária à terapia diurética em associação com a vasoconstrição renal que ocorre nesses pacientes pode desempenhar papel fundamental nesse processo. ^[102]

A diabetes aumenta o risco de desenvolvimento da nefropatia induzida pelos agentes de contraste quando associada a insuficiência renal, ou seja, pacientes diabéticos correm risco de apresentar nefropatia após procedimentos clínicos com radiocontraste igual a

pacientes não-diabéticos, exceto quando a diabetes é acompanhada de insuficiência renal, que significa um risco maior que o dos pacientes que apresentam apenas insuficiência renal. Além disso, os pacientes diabéticos afetados pela nefropatia induzida por contraste desenvolvem oligúria e precisam de diálise com maior frequência.

A desidratação também é considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento da nefropatia após uso de radiocontraste.

8.2 Lesão renal

A dimensão rim e a quantidade de nefrônios formados no final do desenvolvimento embrionário dependem da frequência com que os botões uretéricos se ramificam durante a morfogênese. Os seres humanos têm entre 225.000 e 900.000 nefrônios em cada rim, sendo que estes números dependem de se a ramificação dos botões uretéricos chega ao fim ou é interrompida prematuramente depois de um ou dois ciclos. Embora o mecanismo sinalizador que regula o número de ciclos seja desconhecido, tais etapas finais da ramificação provavelmente determinam a capacidade de adaptação do rim às demandas fisiológicas impostas pela pressão arterial e pelas dimensões corporais, aos diversos tipos de stress ambiental ou à inflamação indesejável que leva à insuficiência renal crônica. Uma das regras gerais mais intrigantes, estabelecidas pelos estudos sobre insuficiência renal crônica, é que os nefrônios remanescentes hiperfuncionam para compensar a perda dos nefrônios devido à existência de uma doença primária. Essa compensação depende de alterações adaptativas conseguidas pela hipertrofia renal, algumas adaptações fisiológicas à perda dos nefrônios que também acarretam consequências clínicas inesperadas, e por fim, certas adaptações que aceleram a deterioração dos nefrônios remanescentes. Estes conceitos importantes, relativos à insuficiência renal crônica, constituem os fundamentos necessários ao entendimento da fisiopatologia comum que leva à uremia.

Quando a população inicial de nefrônios é reduzida por um evento primário, como por exemplo, uma nefrectomia unilateral, o rim restante adapta-se, hipertrofiando e aumentando a sua taxa de filtração glomerular. O rim remanescente cresce por hipertrofia renal compensatória com pouquíssima proliferação celular. Esse evento singular acompanha-se do crescimento de cada célula ao longo do nefrônio, acomodado pela elasticidade ou ampliação dos espaços intersticiais e da cápsula renal.

A hiperfiltração durante a gravidez, ou nos seres humanos nascidos com apenas um rim ou que perderam um dos rins depois de traumatismo ou transplante, geralmente não causa consequências deletérias.^[102]

8.3 Insuficiência Renal Aguda

A insuficiência renal aguda caracteriza-se pelo rápido declínio da taxa de filtração glomerular em algumas horas ou dias. Conforme a definição exata utilizada, a insuficiência renal aguda ocorre como complicação de cerca de 5 a 7% dos internamentos hospitalares e de até 30% das admissões em unidades de terapia intensiva. As manifestações clínicas mais comuns consistem em retenção das escórias metabólicas nitrogenadas, oligúria, bem como distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos. Em geral, a insuficiência renal aguda é assintomática, sendo diagnosticada quando a monitoração bioquímica dos pacientes hospitalizados demonstra elevações recentes das concentrações de ureia e creatinina sérica. Com finalidades diagnósticas e terapêuticas, as causas da insuficiência renal aguda são geralmente classificadas em três grupos principais, as doenças que causam hipoperfusão renal e comprometem a função renal sem lesão parenquimatosa bem-definida (55% dos casos), as doenças que afetam diretamente o parênquima renal (cerca de 40%) e, por fim, as doenças associadas à obstrução do trato urinário (cerca de 5%). A insuficiência renal aguda é normalmente considerada reversível, embora a recuperação das concentrações séricas basais de creatinina depois da lesão renal possa não ser suficientemente sensível para detetar danos irreversíveis clinicamente significativos que, por fim, podem contribuir para o desenvolvimento da doença renal crónica. A insuficiência renal aguda esta associada a morbilidade e mortalidade (na faixa de 30 a 60%) intra-hospitalares significativas, dependendo da condição clínica e existência ou inexistência de falência de outros órgãos não renais. ^[102]

8.4 Doença Renal Crónica

O termo doença renal crónica engloba um espectro de processos fisiopatológicos diferentes associados à função renal anormal e ao declínio progressivo da taxa de filtração glomerular. O termo insuficiência renal crónica refere-se ao processo de redução irreversível, significativa e contínua da quantidade de nefrónios. O termo doença renal terminal refere-se a um estágio da doença renal crónica no qual a acumulação de toxinas, líquido e eletrólitos normalmente excretados pelos rins leva à síndrome urémica, a qual provoca a morte, a menos que as toxinas sejam eliminadas pelo tratamento de substituição renal por diálise ou transplante de rim. ^[102]

8.5 Carcinoma Renal

Carcinoma de células renais representa 2-3% de todos os cânceros, ocorrendo com uma maior incidência nos países ocidentais. Sendo que o carcinoma de células renais, corresponde a 90-95% das neoplasias malignas que se originam no rim.^[102] Durante as últimas duas décadas, foi demonstrado um aumento anual de cerca de 2% da sua incidência praticamente em todo mundo, sendo que na Dinamarca e na Suécia tem sido observada uma diminuição contínua.^[103]

O uso de técnicas de imagem tais como a ecografia e a tomografia axial computadorizada (TAC) conduziu ao aumento da detecção desta doença.^[104]

A existência deste câncer é mais proeminente nos homens do que nas mulheres, sendo que o pico de incidência ocorre entre os 60 e 70 anos de idade. Os fatores etiológicos relacionados com o aparecimento deste tipo de câncer incluem fatores de estilo de vida, como tabagismo, obesidade e hipertensão. Apesar disto, temos também que ter em conta o lado hereditário, pois ter um parente de primeiro grau com câncer renal é, também, considerada a possibilidade de um aumento do risco de carcinoma das células renais.^[103]

Todos estes fatores, podem ajudar a aumentar o estado de alerta relativamente ao aparecimento deste tipo de câncer, mas os fatores de risco não nos dizem tudo. Apresentar um ou mais fatores de risco, não significa necessariamente que esta doença apareça, pois algumas pessoas não estão expostas a nenhum destes fatores de risco apresentados anteriormente e são possuidoras deste tumor maligno que se desenvolve a partir das células renais.^[105]

Alguns dos principais sinais e sintomas de alerta do câncer de rim incluem um nódulo ou massa na região dos rins ou do abdômen, sangue na urina, a dor lombar, fadiga, febre recorrente, perda de apetite, perda de peso e obstrução intestinal.^[106]

Como os rins se encontram numa região pouco aparente do abdômen, os sintomas demoram a surgir na fase inicial da doença, sendo que o seu desenvolvimento também é lento. Grande parte dos tumores renais, de 40% a 60%, são descobertos incidentalmente através de exames solicitados para analisar outros problemas, como por exemplo, dor nas costas e na região abdominal. Ao realizar o diagnóstico, cerca de um terço dos pacientes já apresentam metástases que afetam órgãos à distância como pulmões, ossos, fígado e outros. Mais precisamente, relativamente aos tumores renais, cerca de 54% estão ligados ao rim, 20% apresentam um avanço localizado e 25% apresentam metástases da doença.^[107]

No caso do câncer renal, o tamanho dos tumores é um fator de risco de gravidade da doença, logo, quanto mais cedo for diagnosticada a presença do câncer, maior é a possibilidade de curar o paciente. Os tumores com tamanhos menores que 3 ou 4

centímetros de diâmetro têm bom prognóstico, quando comparado com tumores de dimensões maiores. ^[107]

Para prevenção do cancro do rim, a função renal total deve ser sempre avaliada. Em doentes com suspeita de alterações da função renal, deve ser efetuado um cintigrama renal, que tem como função averiguar a localização dos rins, a massa renal funcionante e está indicada na deteção de pielonefrite aguda e cicatrizes renais, valoração de anomalias congénitas e cálculo da função renal relativa, para otimizar a decisão de tratamento. ^[104]

MATERIAIS E MÉTODOS

Técnica de Microscopia Eletrônica de Varrimento Acoplada à Microanálise por Raios-X

Para ser possível determinar as propriedades e delimitar as potencialidades de aplicação tecnológica dos materiais, é necessário conhecer as características físicas e químicas das superfícies externas e internas dos mesmos. Para isto ser possível, utilizam-se diferentes técnicas, sendo a microscopia eletrônica a mais usada nos dias de hoje, pois é uma técnica fácil e pouco dispendiosa, qualitativa e semi-quantitativa do conteúdo químico e permite observação e caracterização de grandes superfícies de amostras espessas.

Ao longo de todo este trabalho, a investigação foi feita utilizando a técnica de Microscopia Eletrônica de Varrimento acoplada à Microanálise por Raio X (SEM-XRM), que permite obter imagens numa gama de ampliações da ordem de x10 a x50 000.

O Microscópio Eletrônico de Varrimento tem como principal função, o varrimento da superfície da amostra através de um feixe eletrónico finamente focado, modulando o brilho em cada ponto da imagem obtida num monitor de visualização pela intensidade obtida pela amostra. Com esta técnica, é possível verificar uma correspondência, ponto por ponto, entre a imagem e a região observada, dependendo a natureza da informação contida na imagem da radiação e do detetor utilizados. Para ser possível a observação das amostras em SEM é necessário estarem presentes algumas condições, como por exemplo, a boa condutividade elétrica superficial da amostra deve estar presente, devem possuir estabilidade física e química, nas condições de interação com o feixe eletromagnético e, também, se deve verificar a estabilidade nas condições de alto vácuo (pressão de 10^{-4} Pa) e condutividade elétrica superficial, o que pode requerer a aplicação de um revestimento condutor, o carbono ou o ouro, sendo que neste trabalho foi usado o carbono.

A deteção dos sinais resultantes da interação do feixe de eletrões com a superfície da amostra, permite realizar imagens com informação de topografia, composição química (n° atómico), da estrutura cristalina e da composição elementar desde que ao microscópio seja associado um espectrómetro de raios X. Estas informações são obtidas e apresentadas em imagens simultâneas e podem ser diretamente correlacionadas com a morfologia da superfície.

A emissão de raios X da superfície da amostra compreende duas componentes fundamentais, isto é, existe uma radiação de espectro descontínuo correspondente a energias características dos elementos presentes no microvolume excitado pelo feixe eletrónico, e cuja deteção permite a análise química elementar da amostra e ainda, uma radiação de espectro contínuo, com uma intensidade e distribuição em energia dependentes do número atómico médio local da amostra e da energia do feixe incidente, e que limita a sensibilidade de análise.

As radiações características para além da análise elementar permitem a realização de imagens identificando a distribuição dos elementos presentes na amostra, permitindo assim o acesso aos espectros relativos ao material observado.

Para a obtenção das imagens do material através do Microscópio Eletrónico de Varrimento existe uma interação do feixe eletrónico com a amostra que tem como resultado a emissão de diversos tipos de radiação e eletrões.

Os Eletrões Secundários (ES) utilizados na formulação da imagem da amostra, são eletrões de baixa energia presentes na amostra que sofrem excitação e acabam por sair da superfície. A emissão de eletrões secundários varia de forma não regular com o número atómico do material, mas apresenta grande sensibilidade às propriedades físicas e químicas e à contaminação da superfície. A imagem obtida por deteção de eletrões secundários tem um forte contraste topográfico, apresentando-se o relevo da amostra com um aspeto semelhante ao que teria à observação visual direta ou com uma lupa.

Os Eletrões Retrodifundidos (ER) são os eletrões emergentes da superfície da amostra com energia elevada. A emissão deste tipo de eletrões é resultante de interações elásticas ou com perdas reduzidas de energia. A razão das imagens de eletrões retrodifundidos apresentarem forte contraste topográfico é devida ao facto da intensidade da emissão dos eletrões ser crescente com o ângulo de incidência, a emissão destes eletrões é fortemente direcional.

RESULTADOS

Os resultados obtidos mostram que a composição química, de Cu e Zn, do tecido tumoral é diferente da composição química destes elementos no tecido adjacente (controlo). Verifica-se a presença de Cu e Zn no tecido tumoral mas não no tecido controlo. Foram estudadas sete amostras de tecido tumoral e de tecido controlo de doentes sujeitos a nefrectomia total ou parcial.

IMAGEM 1

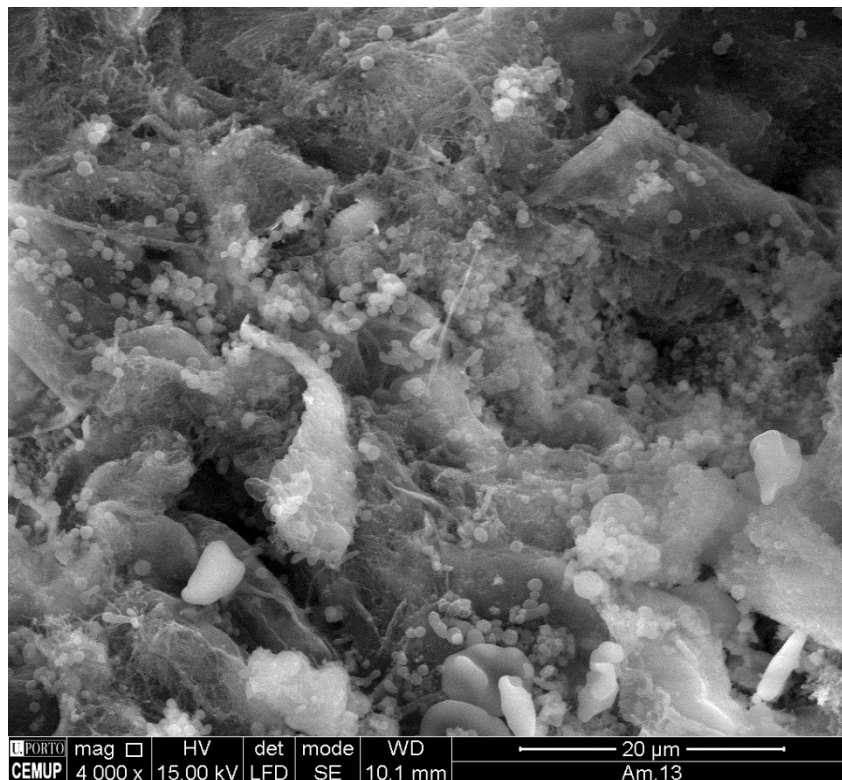


Figura 1A. Imagem de eletrões secundários de tecido adjacente (controlo) retirado de uma das amostras estudadas. Imagem com ampliação de 4000x.

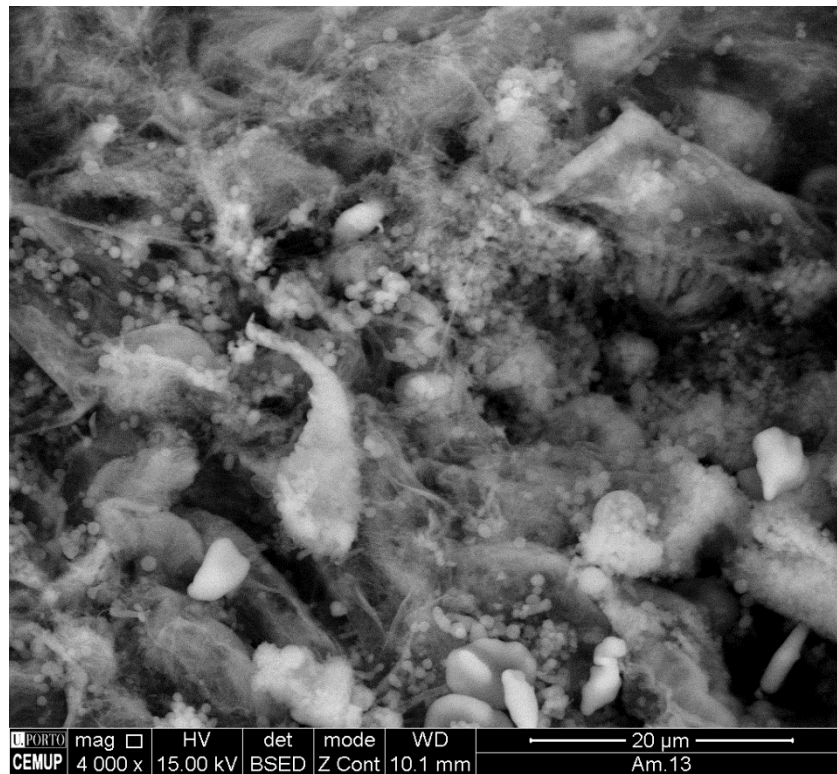


Figura 1B. Imagem de elétrons retrodifundidos de tecido adjacente (controlo) retirado de uma das amostras estudadas. Imagem com ampliação de 4000x.

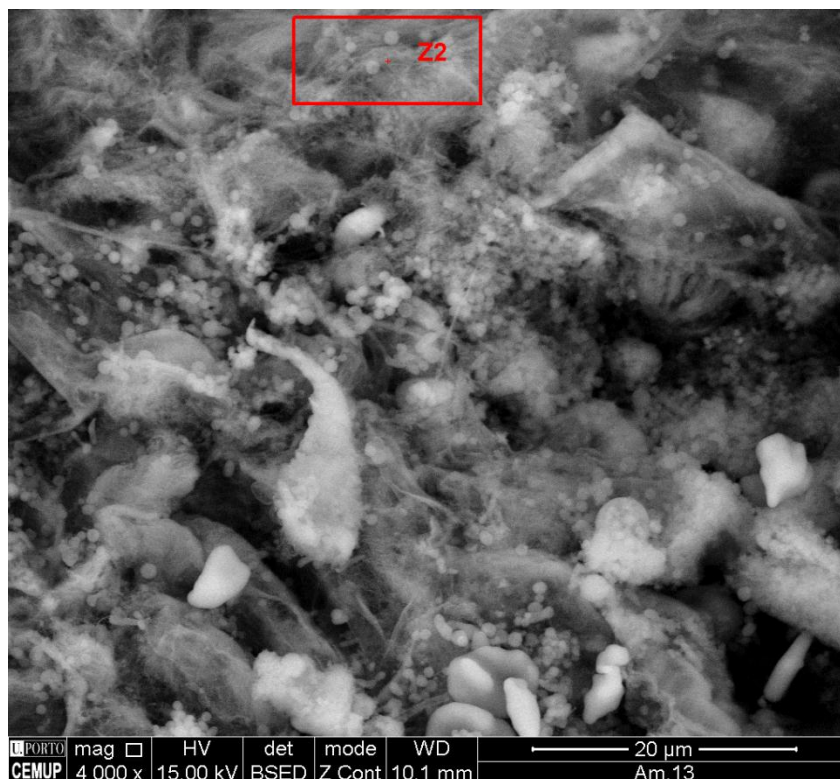


Figura 1C. Imagem de elétrons retrodifundidos de tecido adjacente (controlo) retirado de uma das amostras estudadas, com indicação da zona (Z2) correspondente à composição química obtida no espectro. Imagem com ampliação de 4000x.

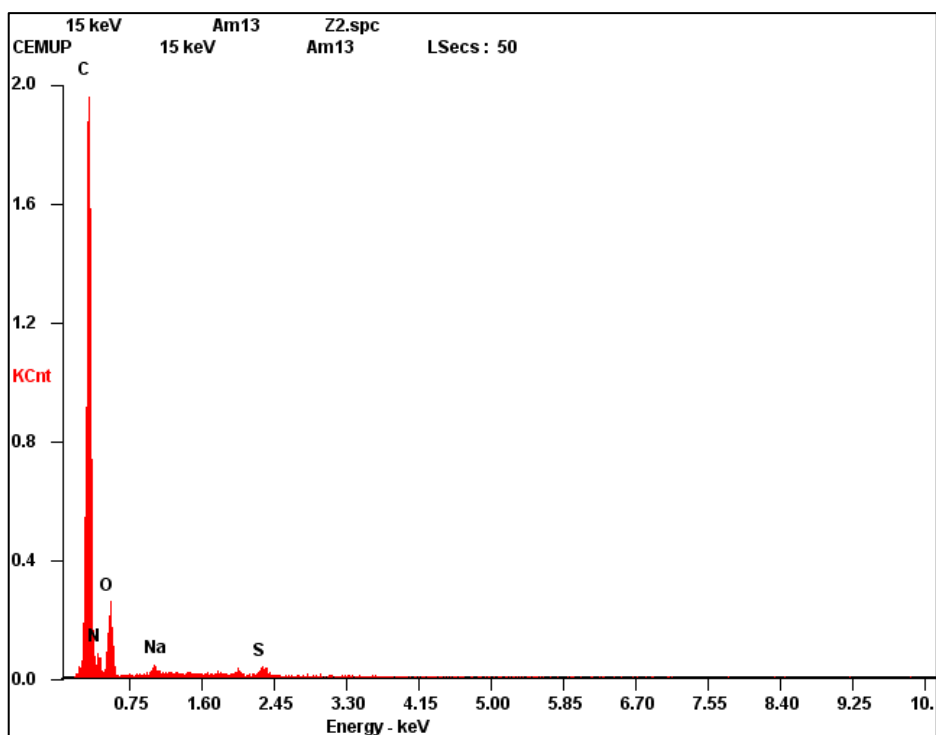


Figura 1D. Espectro XRM que mostra a ausência de metais de transição e a presença de elementos normais do tecido celular, como o C, N, O, Na e S, na análise química das zonas do tecido adjacente (controle), assinaladas (Z2) na figura 1C.

IMAGEM 2

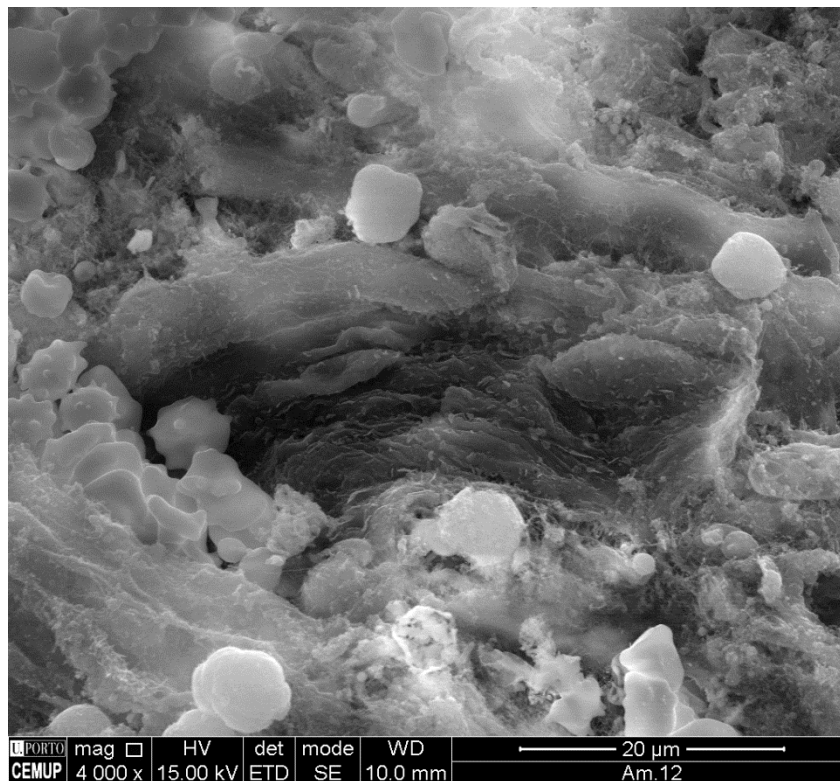


Figura 2A. Imagem de elétrons secundários de tecido adjacente (controlo) retirado de uma das amostras estudadas. Imagem com ampliação de 4000x.

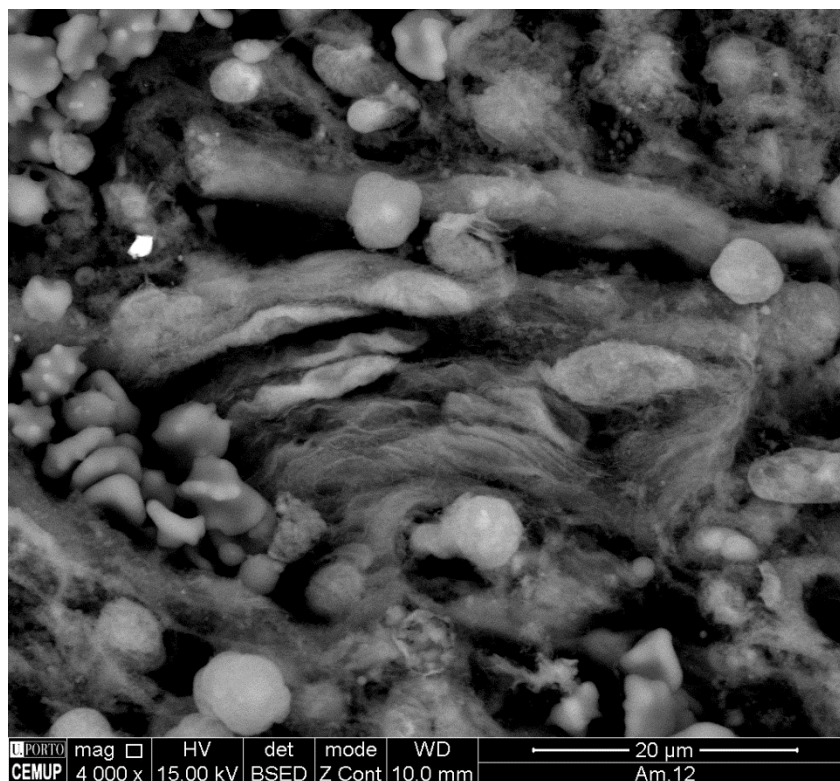


Figura 2B. Imagem de elétrons retrodifundidos de tecido adjacente (controlo) retirado de uma das amostras estudadas. Imagem com ampliação de 4000x.

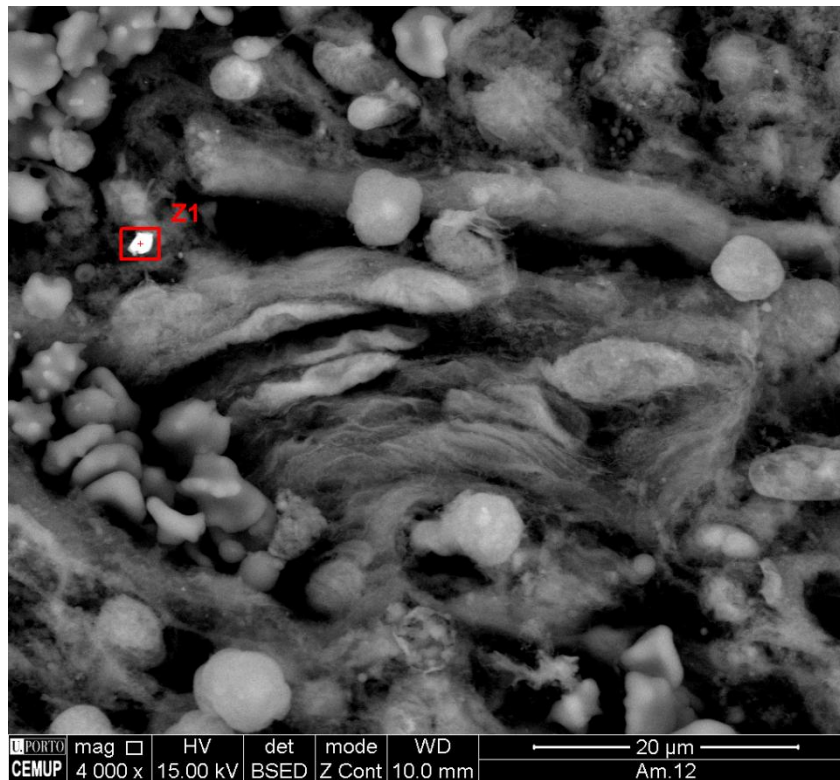


Figura 2C. Imagem de elétrons retrodifundidos de tecido adjacente (controlo) retirado de uma das amostras estudadas, com indicação da zona (Z1) correspondente à composição química obtida no espectro. Imagem com ampliação de 4000x.

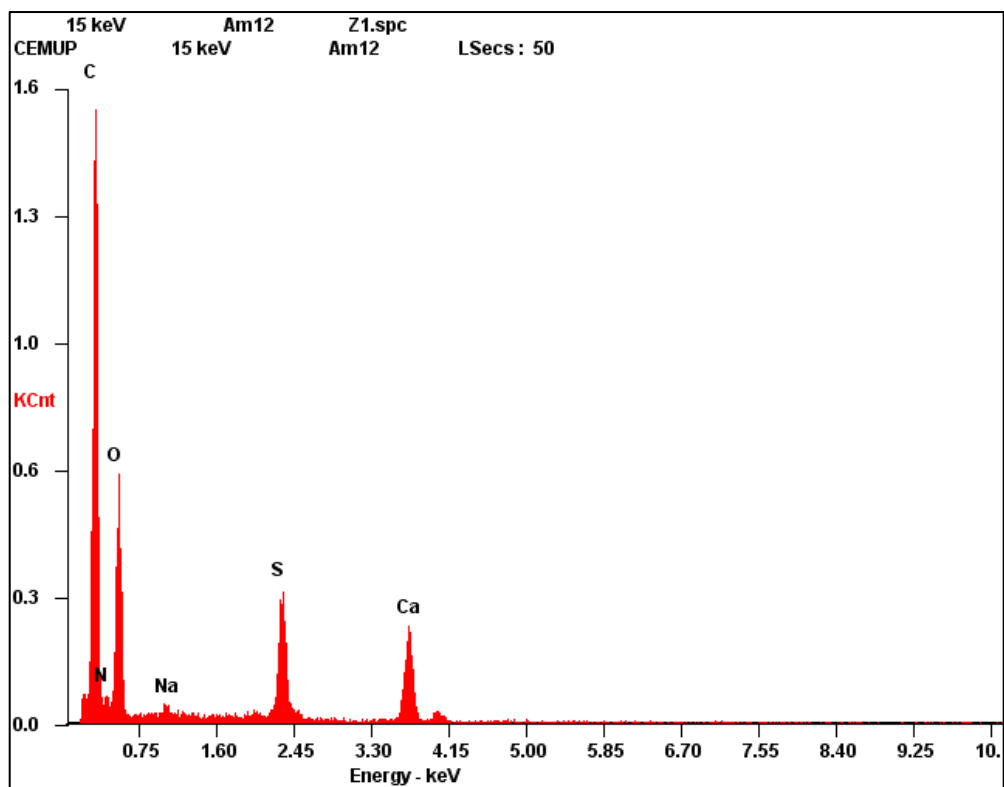


Figura 2D. Espectro XRM que mostra a ausência de metais de transição e a presença de elementos normais do tecido celular, como o C, N, O, Na, Ca e S, na análise química das zonas do tecido adjacente (controlo), assinaladas (Z1) na figura 2C.

IMAGEM 3

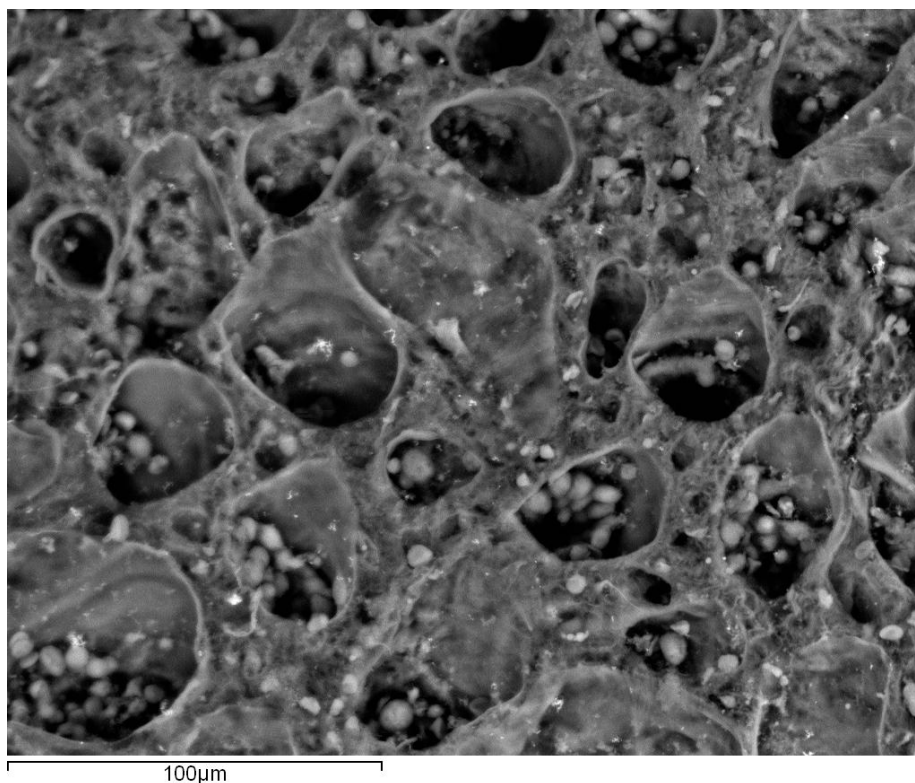


Figura 3A. Imagem de elétrons retrodifundidos de tecido tumoral retirado de uma das amostras estudadas. Imagem com uma escala de 100µm.

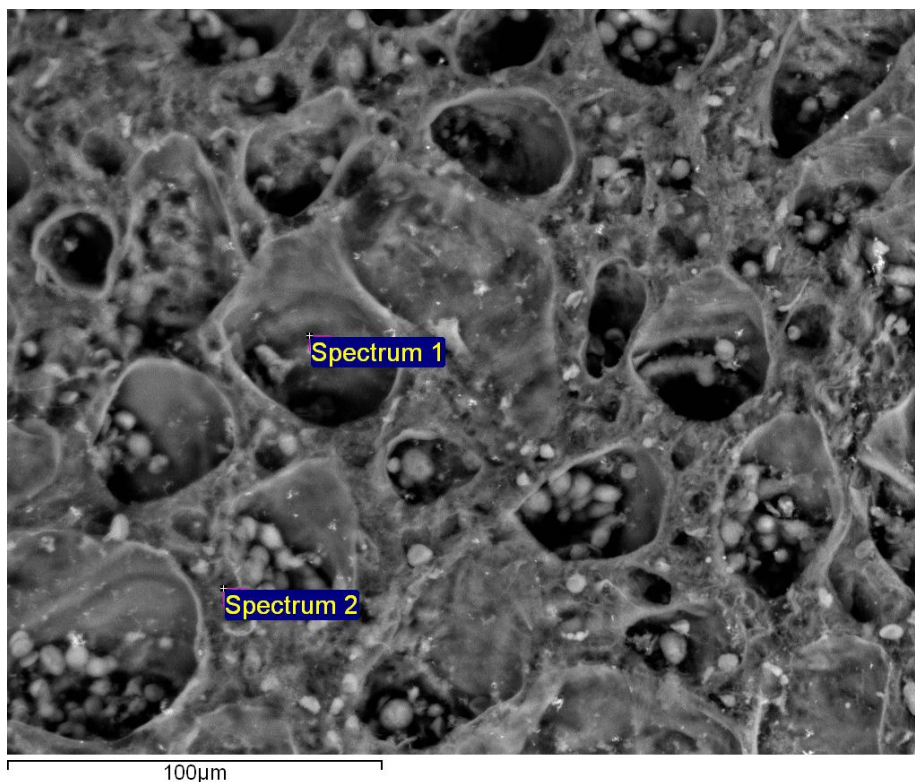


Figura 3B. Imagem de elétrons retrodifundidos de tecido tumoral retirado de uma das amostras estudadas, com indicação da zona (Spectrum 1) correspondente à composição química obtida no espectro. Imagem com uma escala de 10µm.

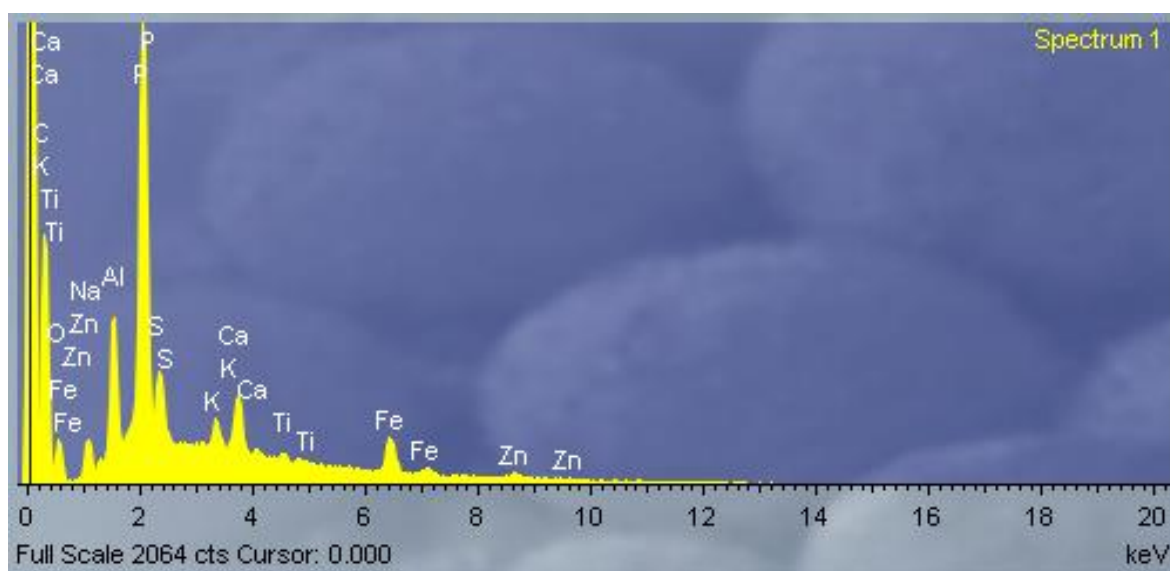


Figura 3C. Espectro XRM que evidencia a presença de metais na análise química das zonas do tecido tumoral assinaladas (Spectrum 1) na Figura 3B.

IMAGEM 4

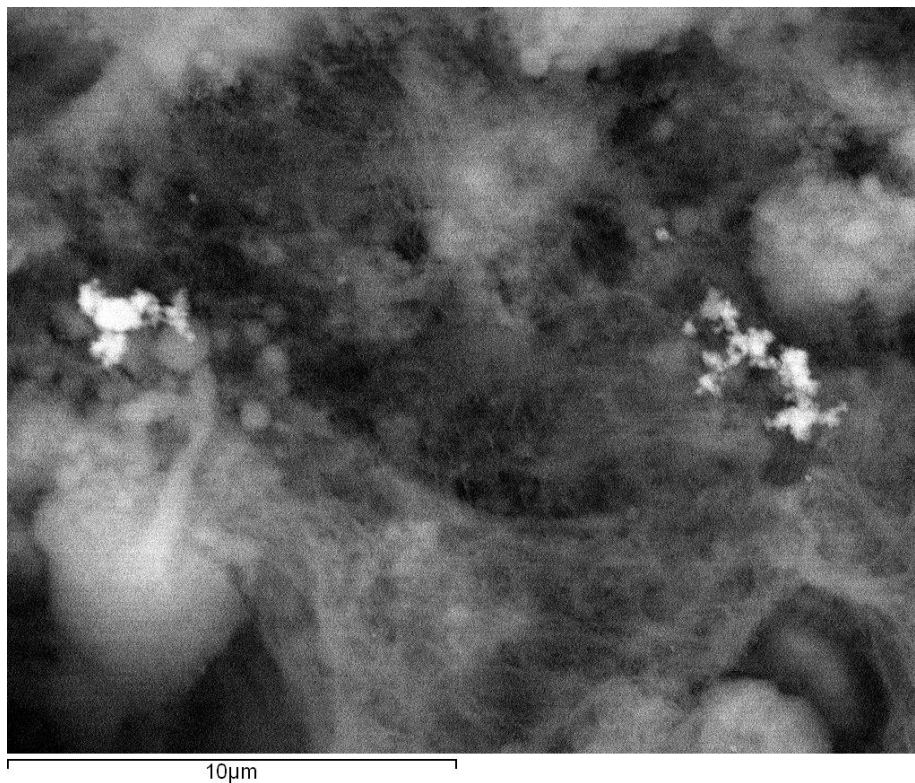


Figura 4A. Imagem de elétrons retrodifundidos de tecido tumoral retirado de uma das amostras estudadas. Imagem com uma escala de 10µm.

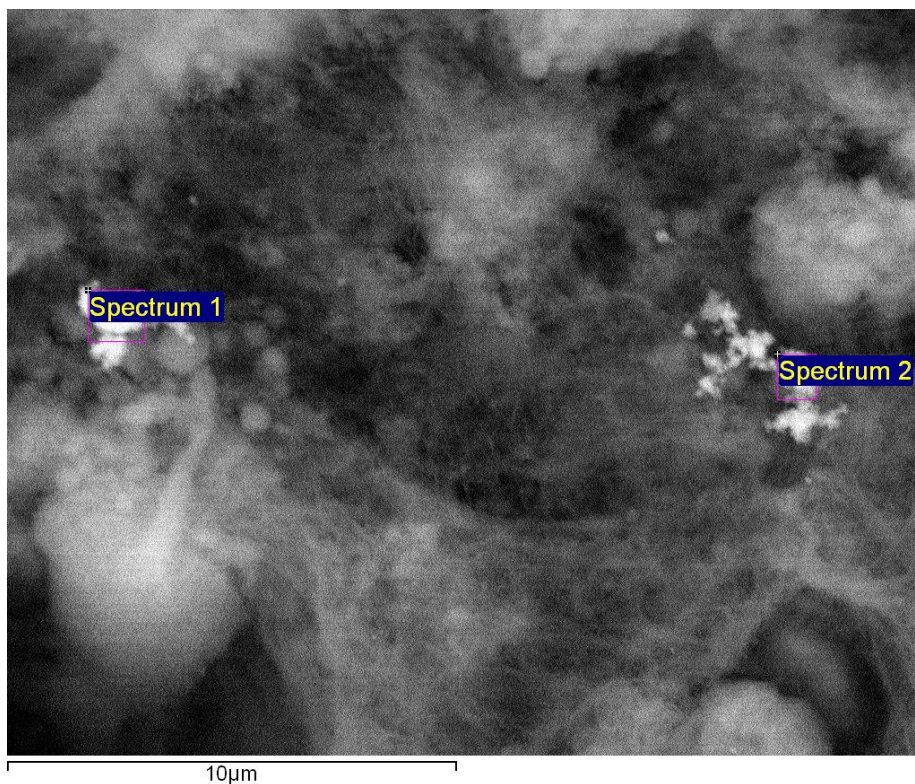


Figura 4B. Imagem de elétrons retrodifundidos de tecido tumoral retirado de uma das amostras estudadas com indicação da zona (Spectrum 1) correspondente à composição química obtida no espectro. Imagem com uma escala de 10µm.

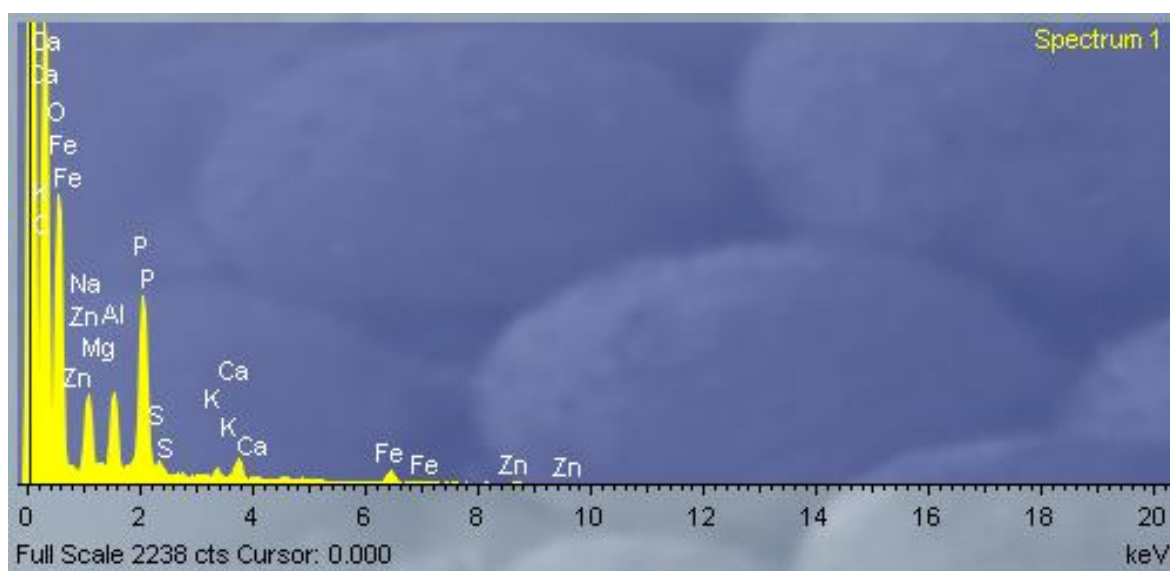


Figura 4C. Espectro XRM que evidencia a presença de zinco na análise química das zonas dos tecido tumoral assinaladas (Spectrum 1) na Figura 4B.

IMAGEM 5

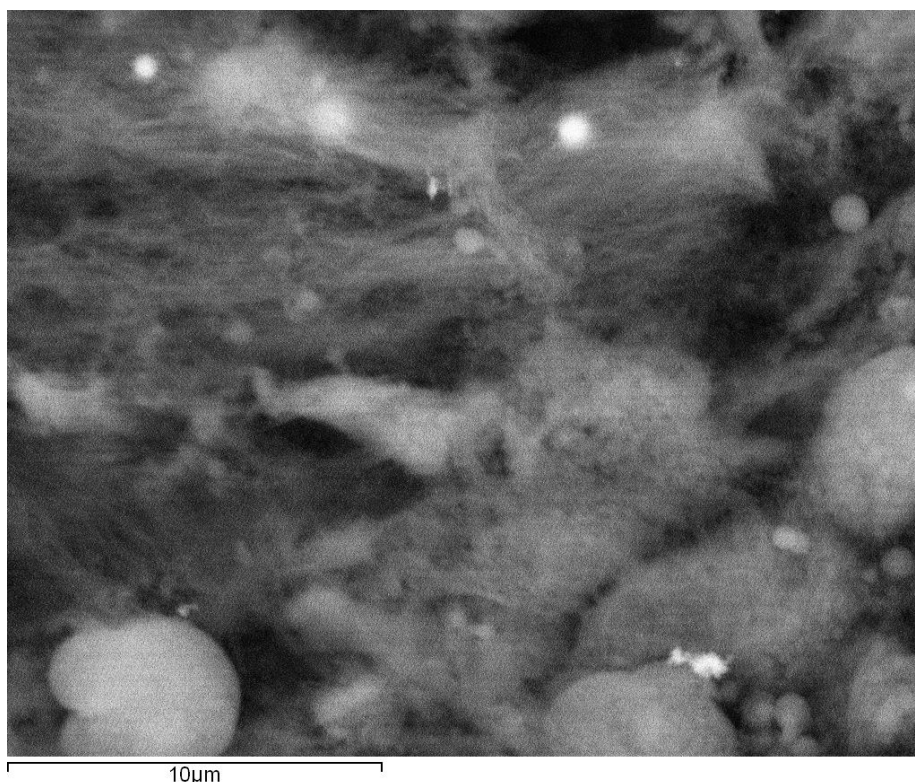


Figura 5A. Imagem de elétrons retrodifundidos de tecido tumoral retirado de uma das amostras estudadas. Imagem com uma escala de 10µm.

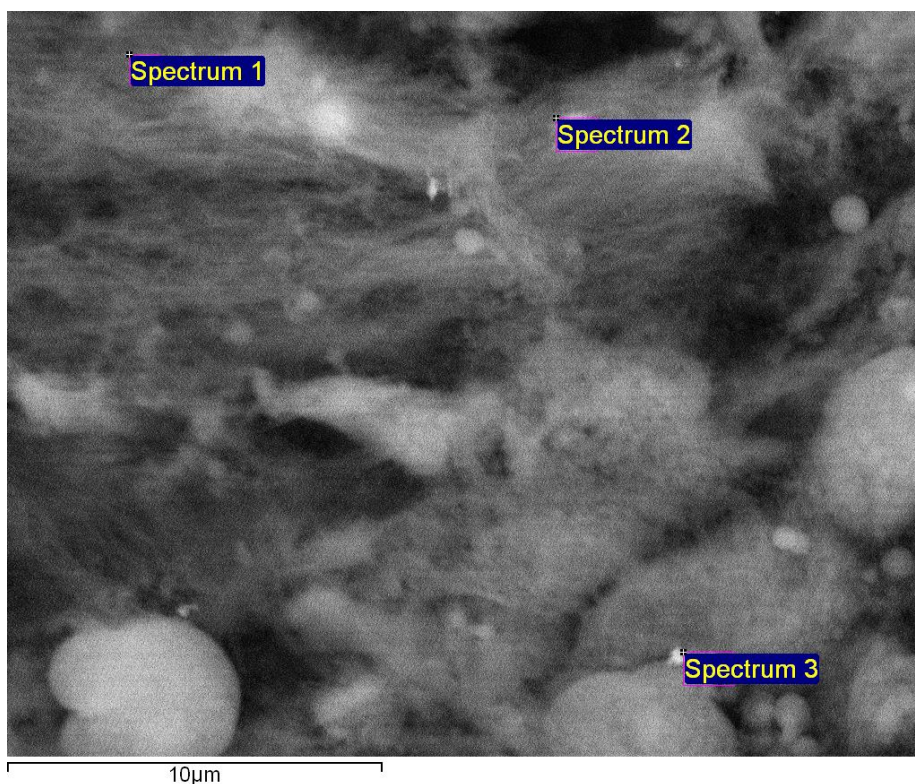


Figura 5B. Imagem de elétrons retrodifundidos de tecido tumoral retirado de uma das amostras estudadas com indicação da zona (Spectrum 3) correspondente à composição química obtida no espectro. Imagem com uma escala de 10µm.

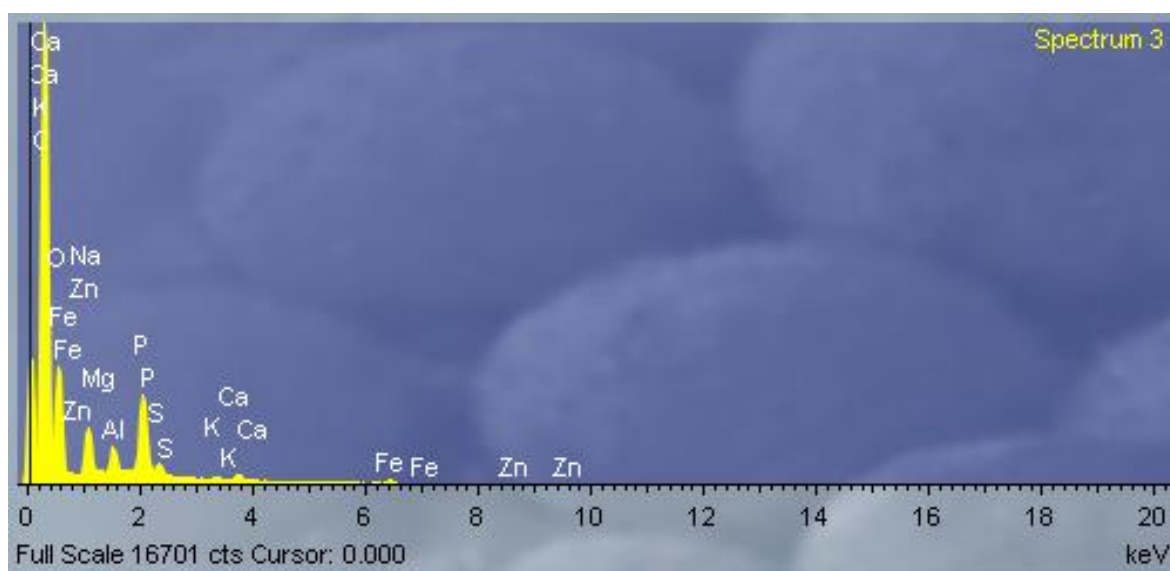


Figura 5C. Espectro XRM que evidencia a presença de zinco na análise química das zonas dos tecido tumoral assinaladas (Spectrum 3) na Figura 5B.

IMAGEM 6

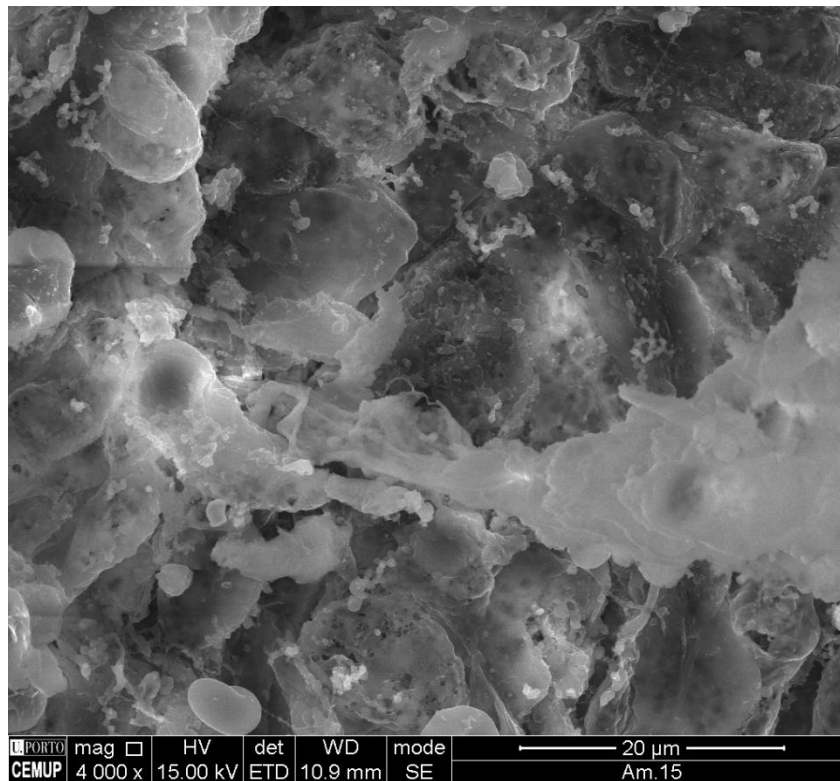


Figura 6A. Imagem de elétrons secundários de tecido tumoral retirado de uma das amostras estudadas. Imagem com ampliação de 4000x.

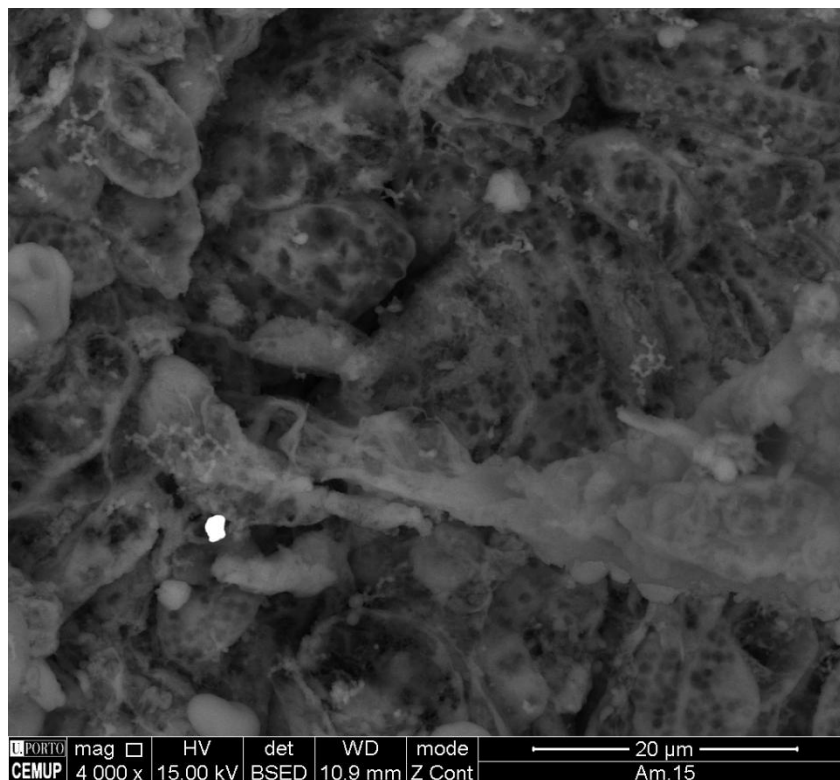


Figura 6B. Imagem de elétrons retrodifundidos de tecido tumoral retirado de uma das amostras estudadas. Imagem com ampliação de 4000x.

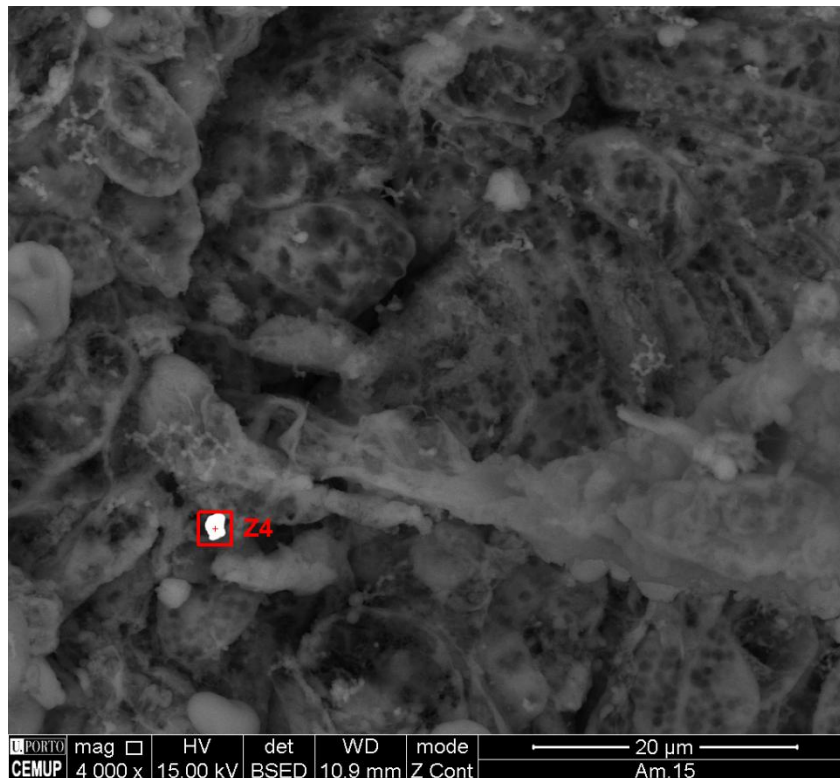


Figura 6C. Imagem de elétrons retrodifundidos de tecido tumoral retirado de uma das amostras estudadas com indicação da zona (Z4) correspondente à composição química obtida no espectro. Imagem com ampliação de 4000x.

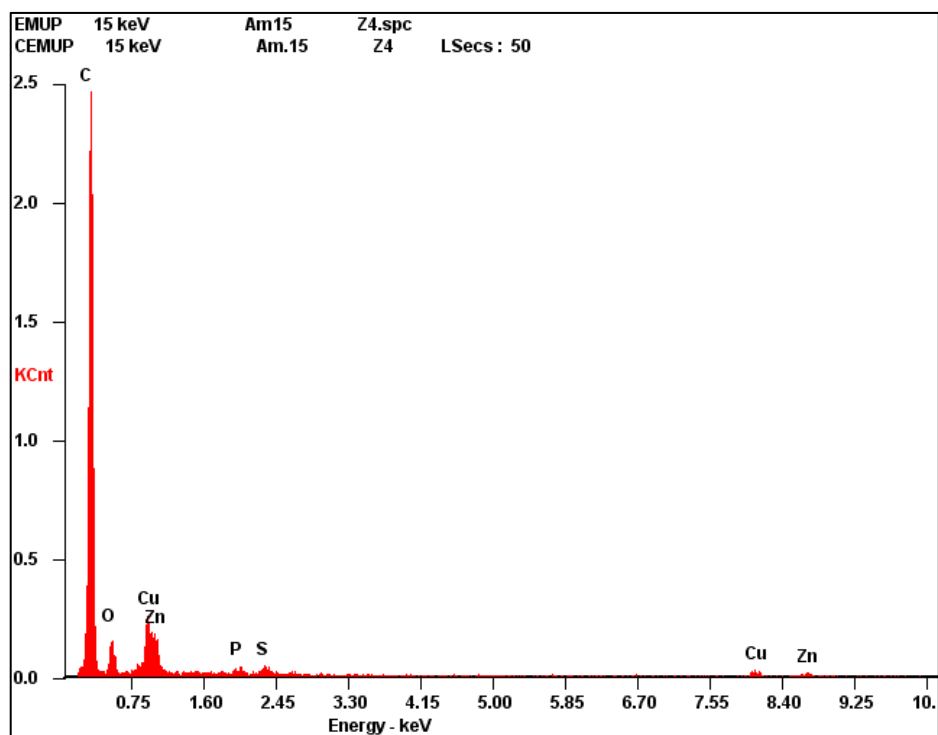


Figura 6D. Espectro XRM que evidencia a presença de cobre e zinco na análise química das zonas dos tecido tumoral assinaladas (Z4) na Figura 6C.

IMAGEM 7

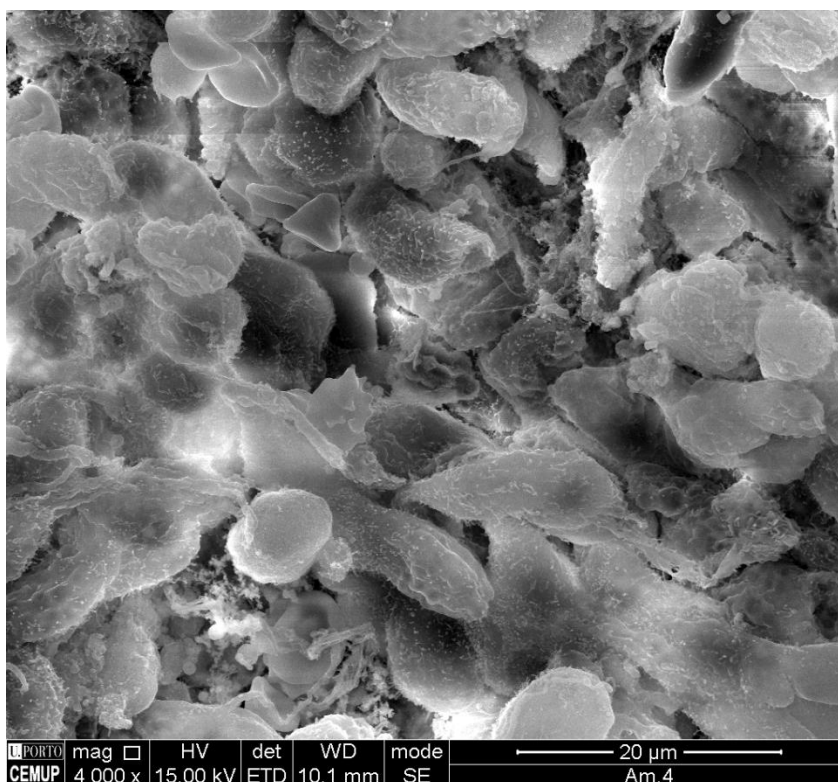


Figura 7A. Imagem de elétrons secundários de tecido tumoral retirado de uma das amostras estudadas. Imagem com ampliação de 4000x.

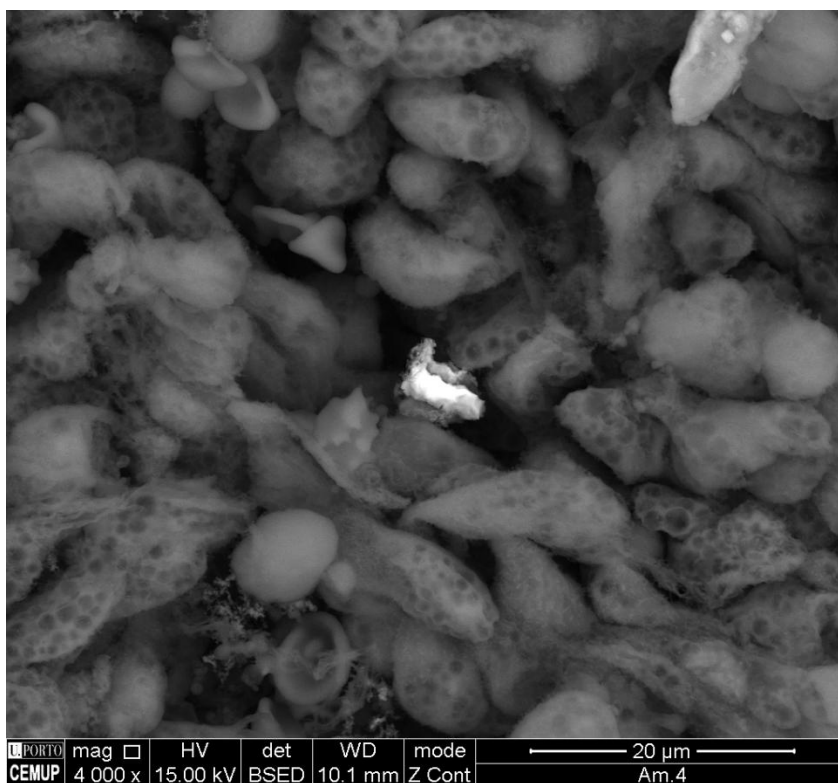


Figura 7B. Imagem de elétrons retrodifundidos de tecido tumoral retirado de uma das amostras estudadas. Imagem com ampliação de 4000x.

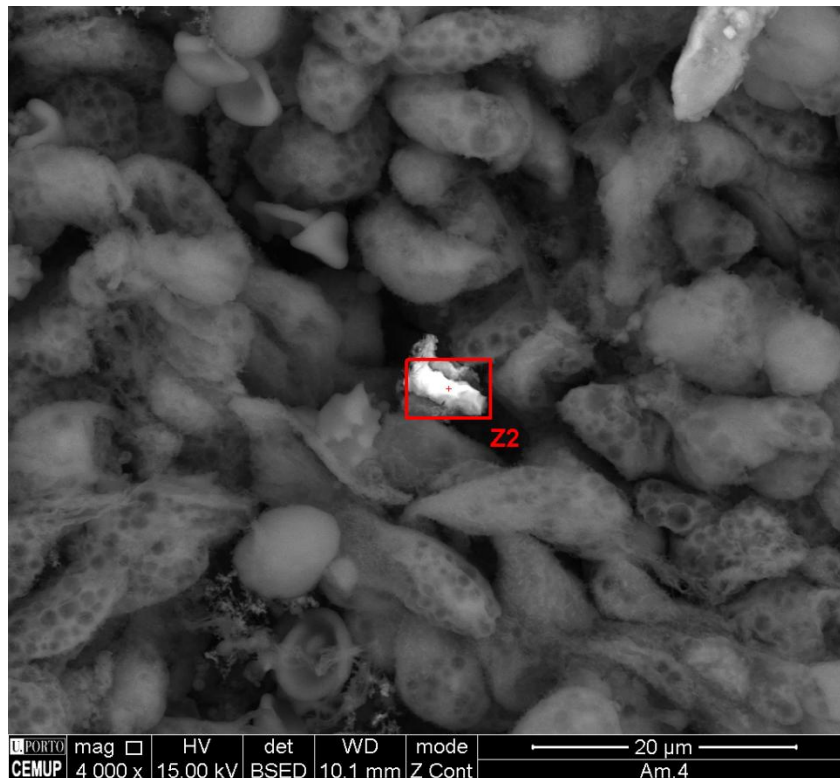


Figura 7C. Imagem de elétrons retrodifundidos de tecido tumoral retirado de uma das amostras estudadas com indicação da zona (Z2) correspondente à composição química obtida no espectro. Imagem com ampliação de 4000x.

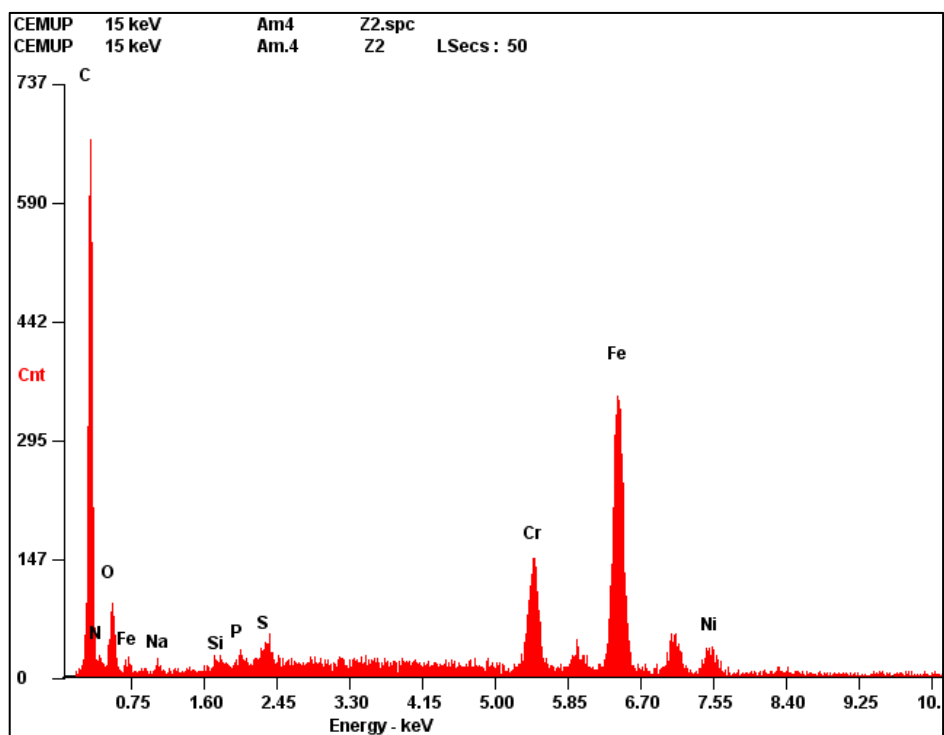


Figura 7D. Espectro XRM que evidencia a presença de metais e outros elementos na análise química da zona assinalada (Z2) na Figura 7C.

DISCUSSÃO

O organismo humano necessita de metais que são essenciais para o bom funcionamento do mesmo. Os principais metais considerados essenciais para o organismo são, o Ca, Na, K, Mg, Fe, Mn, Mo, Co, Ni, Cr, Cu e o Zn. Segundo Chronopoulos, J. *et al.* (1997), é preciso ter em conta, que apesar de existirem estes compostos metálicos no organismo, caso ultrapassem os valores limite de concentração, poderá existir um fenómeno de toxicidade.

De todos os metais existentes, aqueles que mais preocupam o ser humano, são os metais pesados, pois são aqueles que muito facilmente sofrem uma acumulação no organismo. Considerados preocupantes para a saúde humana, o Cd, Hg, Pb, As e Cr, que são metais pesados classificados como cancerígenos humanos. (Jennette, K.W, 1981)

A falta ou o excesso de metais ou de quaisquer outros elementos químicos pode ser prejudicial à saúde, pois um desequilíbrio na concentração de alguns destes elementos pode levar a pessoa à morte, (Reilly, C.,1991).

A manutenção do equilíbrio entre a produção de radicais livres e as defesas antioxidantes é uma condição essencial para o funcionamento normal do organismo. Segundo Miller, D.M. *et al.* (1990), quando este equilíbrio tende para a produção de radicais livres dizemos que o organismo está em stress oxidativo, e nestas situações os radicais livres em excesso podem oxidar e danificar lípidos celulares, proteínas e DNA, inibindo a sua função normal e conduzindo a várias doenças, como é o caso do carcinoma.

Os radicais livres estão relacionados com a iniciação e promoção da carcinogénese e dos seus vários estágios. Estes compostos causam danos no DNA e podem causar alteração do sistema de defesa antioxidante celular. (Mantovani, A., *et al.*, 2008)

Hoje em dia, o cancro é a doença que mais afeta a população, constituindo assim uma grande preocupação para todo o Sistema de Saúde.

Embora exista uma grande quantidade de complexidade em doenças neoplásicas, as células cancerosas exibem atributos distintos entre os tipos de tumores que permitem que estas células cresçam e formem metástases para os mais variados órgãos. As células cancerígenas crescem mais rapidamente do que as células saudáveis do corpo, sendo esta uma das razões pelas quais esta doença é capaz de se espalhar rapidamente.

Segundo Mantovani, A. *et al.* (2008), os mediadores celulares da inflamação são constituintes importantes do ambiente local dos tumores. Em alguns tipos de carcinoma,

antes que ocorra uma alteração maligna, existe sempre uma doença inflamatória. Por outro lado, noutros tipos de cancro, uma alteração oncogénica induz um microambiente inflamatório que promove o desenvolvimento de tumores. Apesar disto, sempre que presente, a inflamação ajuda na proliferação e sobrevivência das células malignas e promove a metástase.

O objetivo deste trabalho foi o de, através da Técnica de Microscopia Eletrónica de Varrimento Acoplada à Microanálise por Raios-X (SEM-XRM), observar a presença ou ausência de cobre e/ou zinco em material tumoral e tecido adjacente (controlo) em carcinoma de rim, em doentes sujeitos a nefrectomia total ou parcial. Com esta técnica de microscopia é possível detetar, desde que numa concentração superior a 0,1-0,3% em massa a presença dos diferentes metais existentes, que possam fazer parte da amostra em estudo. Assim, dada esta possibilidade, esta técnica torna-se extremamente importante na área médico-legal, pois cada vez mais, os metais são uma forte ameaça para a saúde pública.

As imagens estudadas mostraram no tecido renal tumoral a presença de Cu e Zn e nas amostras de tecido renal adjacente (controlo), não se verifica a presença dos metais.

Os resultados obtidos neste trabalho estão de acordo com o já postulado pelos autores, Brys, M. *et al.* (1997) e Ogunlewe, J.O. *et al.* (1989): diferentes tipos de metais, essenciais ou não ao organismo humano, em níveis elevados estão relacionados com o fenómeno de carcinogénese, podendo este ter lugar em diversos órgãos.

De acordo com o estudo feito por Hardell, L., *et al.* (1994), existe claramente um aumento dos níveis de cádmio (Cd), o zinco (Zn) e cobre (Cu) em rins com carcinoma de células renais.

Esta temática é, contudo, ambígua e controversa, existindo publicações que afirmam o contrário daquilo que foi observado nesta investigação, como é o caso de Fassina, A.S. *et al.* (1990), que demonstraram haver uma diminuição significativa na concentração de Cd e Zn, encontrada no tecido neoplásico de todos os casos estudados. Assim como Karcioglu, Z.A. *et al.* (1978), que mostra que o cádmio, que está normalmente presente nas células tubulares nos rins não é detetável em amostras de tumor e que as proporções de zinco/cobre são reduzidas em todos os tecidos renais tumorais estudados. Desta forma, este trabalho contribui, com dados originais, que vêm complementar alguns dos resultados já publicados, acerca da existência de metais no organismo humano e da influência que estes poderão ter na cascata da carcinogénese.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos conclui-se que os metais, nomeadamente os metais considerados como essenciais, Cu e Zn, poderão ter um papel na carcinogénese renal e que, de facto a composição química destes elementos no tecido tumoral e no tecido adjacente (controlo) é diferente: contrariamente ao tecido adjacente existe uma anómala sequestração de metais essenciais pelas amostras de tecido tumoral renal.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Galvão, R., “*Medicina legal - definição - histórico - relações – divisão.*” 2009 ; Available in : <http://ronaldo79171.blogspot.pt/2009/08/medicina-legal-definicao-historico.html>.
- [2] Magalhães, T., “*Introdução à Medicina Legal*”, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. 2003
- [3] Cunha, M., “*Método de Detecção do Mercúrio e Outros Metais (SEM-XRM): Importância Médico-Legal.*”, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto. 2004
- [4] Magalhães, C.C.C., “*Importância Médico-Legal dos Metais Pesados no Desenvolvimento Infantil.*”, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto. 2010
- [5] Baptista, J.A.P., “*Conceitos e organização da medicina legal.*”, V.VIII, Nº29, 1995, Pág.577-586
- [6] Rangel, R., “*Noções Gerais sobre outras ciências forenses.*” Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. 2003
- [7] Carvalho, G., “*Toxicologia Forense.*” Resumos da unidade curricular de Toxicologia Forense. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto. 2007
- [8] Foltran, R.K. e Shibatta, L., “*A ciência forense e as principais áreas auxiliares.*” V Congresso Multiprofissional em Saúde. 2011
- [9] Koedrith, P. and Seo, Y.R., “*Advances in Carcinogenic Metal Toxicity and Potential Molecular Markers.*” *Int. J. Mol. Sci.* V.12, 2011, Pág.9576-9595; Available in: www.mdpi.com/journal/ijms
- [10] Vasconcelos, I.C.R.d., “*Pesquisa de mercúrio e outros metais em dentes restaurados a amálgama pelo método de SEM-XRM. Considerações Médico-Legais.*” Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto. 2011

- [11] Ricardo Martinez-Zamudio, H.C.H., "*Environmental epigenetics in metal exposure*". Epigenetics. V.6, Nº7, 2011, Pág. 820–827
- [12] Pedroso, M.F., Lima, I.V., "*Ecotoxicologia do cobre e seus compostos*". Salvador, Série Cadernos de Referência Ambiental, Vol. 2. 2001
- [13] Evans, G. W., "*Copper homeostasis in the mammalian system.*" Physiol. Rev. 53. 1973
- [14] Wintrobe, M., Cartwright, G. E., Gubler, C. J., "Studies on the function and metabolism of copper." J. Nut. 50, 1953.
- [15] Dowdy, R.P., "Copper metabolism". Am. J.Clin. Nut. 22, 1969, 887
- [16] Van Campen, D., Gross, E., "Influence of ascorbic acid on absorption of copper by rats" J. Nut. 95, 1968, 617
- [17] Davis, P.N., Norris, L.C., Kratzen, F.H., "Interference of soybean protein with the utilization of trace minerals" J. Nut. 77, 1962, 217
- [18] Gluben, C.J., Labey, M.E, Cartwright, G.E., Wintrobe, M.M., "Studies on copper metabolism. IX – The transformation of copper in blood." J. Clin. Inv. 32, 1953, 405
- [19] Evans, J.L., Abraham, P.A., "Anemia, iron storage and ceruloplasmina in copper nutrition on the growing rat." J. Nut 103, 1973, 196
- [20] Whitehouse, M.W., "Ambivalent role of copper in inflammatory disorders. Agents and action" 6, 1976, 201
- [21] Lengfelder, E., Fuchs, C., Younes, M., Weser, U., "Functional aspects of the superoxide dismutase action of Cu-penicillamine" Biochim. Biophys. Acta 567, 1979, 492
- [22] Spencer, J.C., "Direct relationship between the body's copper/zinc ratio, ventricular premature beats, and sudden coronary death." Am J. Clin. Nut. 32, 1979, 1184
- [23] Whitehouse, M.W., Walken, W.R. "Copper and inflammation. Agents and Actions." 8, 1978, 85

- [24] Curzon, G., Young, S.N., "The ascorbate oxidase activity and ceruloplasmin activity" *Biochim. Biophys. Acta* 77, 1963, 620
- [25] Bustamante, J.B., Mateo, M.C., Fernandez, J., Quiros, B., Manchado, O.O., "Zinc, Copper and ceruloplasmin in the arteriosclerosis". *Biomedicine*. 25, 1976, 244
- [26] Vyden, J.K., Throner, J., Nagasawa, K., Takano, T., Groseth-Dittrich, M.F., Perlow, R., Swan, H.J., "Metabolic and cardiovascular abnormalities in patients with peripheral arterial disease." *Am. Heart. J.* 90, 703, 197
- [27] Schwartz, M.K., "Role of trace elements in cancer". *Cancer Res.* 35, 1975, 3481
- [28] Scheinberg, I.H. "Relation of ceruloplasmin and plasma copper to hepatolenticular degeneration (Wilson's Disease)" In: *Progress in Neurobiology – I, Neurochemistry*. Ed. Saul R. Kony, John I. Nurenberger. Hoeber-Harper Book. 1956, Pág.52
- [29] Roche-Sicot, J., Benhamou, J.P. "Actual intravascular hemolysis and acute liver failure associated as a first manifestation of Wilson's Disease." *Annals Int.Med.* 73,1970, 413
- [30] Deiss, A., Lee, G.R., Cartwright, G.E, "Hemolytic anemia in Wilson's Disease." *Annals Int. Med.* 73, 1970, 413
- [31] Chan, W.Y., Garnica, A., Rennert, O., "Metal-binding studies of metallothioneins in Menkes Kinky Hair disease" *Clin. Chim. Acta* 88, 1978, 221
- [32] Dekaban, A.S., Aamodt, R., Rumble, W.F., Johnston, G.S., O'Reilly, S., " Kinky Hair disease. Study of copper metabolism with use of ⁶⁷Cu." *Arch. Neurol.* 32, 1975, 672
- [33] Danks, D.M., Campbell, P.E., Walker-Smith, J., Stevens, B.J., Gillespie, J.M, Blomfield, J., "Menkes' Kinky Hair Syndrome" *Lancet* 1, nº 7760, 1972, 1100
- [34] Prasad, A.S., Kucuk, O., "Zinc in cancer prevention." *Cancer Metastasis Rev.* Nº21, 2002, Pág.291-95.
- [35] Portal de Oncologia Português. Disponível em: <http://www.pop.eu.com/portal/publico-geral/o-cancro2.html>

- [36] Prasad, A.S., "Clinical, biochemical and pharmacological role of zinc", *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 20, 1979, 393
- [37] Onosaka, S., Tetsuchikawahara N., Min, K., "Paradigm Shift in Zinc: Metal Pathology." *Tohoku J Exp Med* Nº196, 2002, Pág.1-7.
- [38] Henkin, R.I., Marshall, J.R., Meret, S., "Maternal-fetal metabolism of copper and zinc at term." *Am. J. Obst. Gynec.* 110, 1971, 131
- [39] Henkin, R.I., "Zinc, saliva and taste: Interrelationships of gustin, nerve growth factor, saliva and zinc." In: *Zinc and Copper in clinical medicine*, Vol 2, 2ª Edição. Ed. Hambidge, K.M., Nachals, B.L.Jr., New York. Spectrum Publications. Inc. 1978, Pág. 35
- [40] Evans, G.W., Johnson, E.C., Johnson, P.E., "Zinc absorption in the rat determined by radioisotope dilution." *J. Nutrition.* 109, 1979, 1258
- [41] Solomons, N.W., Jacob, R.A., Pineda, O., Viteri, F.E., "Studies on the bioavailability of zinc in man III. Effects of ascorbic acid on zinc absorption." *Am. J. Clin. Nutr.* 32, 1979, 2495.
- [42] Huber, A.M., Gershoff, S.N., "Effect of zinc deficiency in rats on insulin release from the pancreas." *J. Nutr.* 103, 1973, 1739
- [43] Kelsay, J.L., Jacob, R.A., Prather, E.S., "Effect of fiber from fruits and vegetables on metabolic responses of human subjects III. Zinc, copper and phosphorus balances." *Am. J. Clin. Nutr.* 32, 1979, 2307
- [44] Tsai, R.C.Y., Lei, K.Y., "Dietary cellulose, zinc and copper: effects on tissue levels of trace minerals in the rat." *J. Nutr.* 109, 1979, 117
- [45] Hardie-Muncy, D.A., Rasmussen, A.I., "Interrelationships between zinc and protein level and source in weanling rats." *J. Nutr.* 109, 1979, 321
- [46] Glegen, J.L., Zaikis, S.C., Abernathy, R.P., Bennett, O.A., Huffman, J., "Zinc, nitrogen, copper, iron and manganese balance in adolescent females fed two levels of zinc." *J. Nutr.* 108, 1978, 1449

- [47] Vallee, B.L., Gobson, J.G., "The Zinc content of normal human whole blood, plasma, leucocytes, and erythrocytes." J.Biol.Chem. 176, 1948, 445
- [48] Prasad, A.S., Oberleas, D., Wolf, P., Horwitz, J.P., "Studies on zinc deficiency: Changes in trace elements and enzyme activities in tissues of zinc-deficient rats." J. Cl. Invest. 46, 1967, 549
- [49] Sumino, M., Hayakwa, K., Shibata, T., Kitamura, S., "Leavy metals in normal Japanese tissues of chinese subjects." Arch Environ Health 30, 1975, 487
- [50] Eggleton, M., Vallee, B.L., "The zinc and copper contents of the organs and tissue of chinese subjects." Biochem. J. 34, 1940, 991
- [51] Golden, M.H., Jackson, A.A., Golden, B.E., "Effect of zinc on thymus of recently malnourished children." Lancet 8047, 1977, 1057
- [52] DePasquale-Jardieu, P., Fraker, P.J., "The role of corticosterone in the loss in imune function in the zinc-deficient." A/J mouse. J. Nutr. 109, 1979, 1847
- [53] Bustamante, J.B., Mateo, M.C., Fernandez, J., Quiros, B., Manchado, O., "Zinc, copper and ceruloplasmina in arteriosclerosis." Biomedicine 197, 25, 244
- [54] Spencer, J.C., "Direct relationship between the body's copper/zinc ratio, ventricular, premature beats, and sudden coronary death." Sm. J. Clin Nutr. 32, 1979, 1184
- [55] Wacker, W.E., Ulmer, D.D., Vallee, B.L., "Metaloenzymes and myocardial infarction. II. Malic and lactic dehydrogenase activities and zinc concentratios in serum." New Engl. J. Med. 255, 1975, 449
- [56] Prasad, A.S., Oberleas, D., Mochissi, K.C., "Effect of oral contraceptive agent on nutrientes: I. Minerals." Am. J. Clin. Nutr. 28, 1975, 449
- [57] McBean, L.D., Smith, J.C., Jr, Halsted, J.A., "Effect of oral contraceptive hormones on zinc metabolism in the rat." Proc. Soc. Biol. Med 137, 1971, 543
- [58] Prasad, A.S., Brewer, G.J., Schoomaker, E.B., Rabbani, P., "Hypocupremia induced by zinc therapy in adults." JJAMA, 240, 1978, 2166

- [59] Sihna, S.N., Gabrieli, E.R., "Serum cooper and zinc levels in various pathologic conditions." Am. J. Clin. Path 54, 1970, 570
- [60] Pories, W.J., Henzel, J.H., Rob, C.G., Strain, W.H., "Accelaration of wound healing in man with zinc sulphate given by mouth." Lancet 7482, 1967, 121
- [61] Mills, P.R., Fell, G.S., "Zinc and inflammatory bowel disease." Am. J. Clin. Med. 32, 1979, 2172
- [62] Klaassen, C. D., "Casarett e Doull's Toxicology: The basic science of poisons." Texas. Mc Graw Hill Medical. 2008. Pág.1310
- [63] Osis, D., Krader, L., Wiatrowski, E., Spencer, H., "Dietary zinc intake in man." Am. J. Clin. Nut, 25, 1972, 582
- [64] Acar, O., "Determination of cadmium and lead in biological samples". Talanta, 2001, Pág.613-622.
- [65] Richard, F. C., Bourg, A. C., M., "Aqueous Geochemistry of Chromium: a Review", Wat. Res.,25, 7, 807-816, 1991.
- [66] Allan, R. "Introduction: Mining and metals in the environmemt." Journal of Geochemical Exploration, 1997, Pág. 95-100.
- [67] Nielsen, G.D., Soderberg, U., Jorgensen, P.J., Templeton, D.M., Rasmussen, S.N., Anderson, K.E., Grandjean, P.J., "Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity." *Toxicology and Applied Pharmacology* 154, 1999, Pág. 67-75.
- [68] Associação Portuguesa de Distribuição e Drenagem de Águas. Decreto-Lei 306/2007, de 27 de agosto, relativo ao controlo da qualidade da água destinada ao consumo humano.
- [69] Alessio, L., Berlin, A., Boni, M., Roi, R., "Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals." Commission of the European Communities. Industrial health and safety. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1987

- [70] Greenwood, N.N. and Earnshaw, A. "Chemistry of the elements." Oxford: Butterworth; Heinemann, 1997
- [71] Alves A.N.L. e Rosa H.V.D., "Exposição ocupacional ao cobalto: aspectos toxicológicos". Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. V.39, Nº2, 2003 Pág.129-139.
- [72] Kristensen, T. S. "Cardiovascular diseases and the work environment: a critical review of the epidemiologic literature on chemical factors." *Scandinavian Journal of Work Environment and Health*, Nº15, 1989, Pág.245-264.
- [73] Lee, R., et al, "A Review of Events That Expose Children to Elemental Mercury in the United States". *Environmental Health Perspectives*, V.117, Nº6, 2009
- [74] Azevedo, F.A. "Toxicologia do mercúrio." Editora RIMa/InterTox. São Paulo. 2003. Pág.272.
- [75] Rocha, A., "Cádmio, Chumbo, Mercúrio – A problemática destes metais pesados na Saúde Pública?", Faculdade de Ciências da Nutrição – Universidade do Porto. 2008/2009
- [76] Josino, C.M., et al. "A presença de mercúrio em casa constituiu um risco de contaminação humana e/ou ambiental? Relato de um caso." Rio de Janeiro. 1997.
- [77] Farias, L., "Avaliação do conteúdo de mercúrio, metilmercúrio e outros elementos de interesse em peixes e em amostras de cabelos e dietas de pré-escolares da Região Amazônica." Tese (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares: Autarquia associada à Universidade de São Paulo. 2006.
- [78] Zachi, Elaine Cristina. "Avaliação neuropsicológica de pacientes expostos ao vapor de mercúrio e de pacientes diabéticos do tipo 2." Dissertação (Mestrado) - Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo. 2005.
- [79] Vecchio, Del. "Qualidade de vida e avaliação física em intoxicados por mercúrio: estudo observacional transversal descritivo." Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Educação Física, Universidade Estadual de Campinas. 2005.

- [80] Jarup, L., "*Hazards of heavy metal contamination.*" BrMed Bull. V.68, 2003, Pág. 167-182.
- [81] LEVIN, R. et al., "Lead exposures in U.S. children. Implications for prevention." Environmental Health Perspectives, V.16, Nº10, 2008.
- [82] EEUU, U.S. Geological Survey: "Minerals Yearbook - Metals and Minerals." 1998. Vol. 1
- [83] Ministério do trabalho. "O chumbo e a nossa saúde." Ref. nº 9328. 1988.
- [84] Moreira F.R., Moreira J.C. "Os efeitos do chumbo sobre o organismo humano e seu significado para a saúde". Rev Panam Salud Publica. V.15, Nº2, 2004, Pág.119–29.
- [85] Capitani, E., "Diagnóstico e tratamento da intoxicação por chumbo em crianças e adultos". Medicina (Ribeirão Preto). V.42, Nº3, 2009, Pág.319-29. Available in: <http://www.fmrp.usp.br/revista>
- [86] Gontijo, B. e Bittencourt, F., "Arsênio – Uma revisão histórica". An Bras Dermatol, V. 80, Nº1, 2005, Pág.91-5.
- [87] Kostal J., Yang R., Nu C.H., Mulchandani A., Chen W., "Enhanced arsenic accumulation in engineered bacterial cells expressing ArsR", Appl. Environ. Microbiol. V.70, Nº8, 2004, Pág. 4582–4587
- [88] PUC – Rio – Certificação Digital Nº 0212144/CA. "Arsênio: Breve resumo sobre a especiação deste elemento e de suas propriedades toxicológicas."
- [89] Sakuma, A.M.; De Capitani, E.M.; Tiglea, P.. "Metais: Gerenciamento da toxicidade." São Paulo. Atheneu Editora. 2003, Pág. 554
- [90] Sampaio, A., Cosenza, M.; Oliveira, T., "Intoxicação por arsênio em equino: relato de caso" Universidade Estadual de Londrina.
- [91] Rodrigues, L., "*Estudo da disponibilidade química de chumbo e arsênio em sedimentos de corrente e colunas de sedimentos no vale do Ribeira – SP*". Universidade Federal Fluminense. 2008,

- [92] Levander , O.A., “Metabolic interrelationships between arsenic and selenium” *Environ Health Perspect*, V.19, 1977, Pág.159-164.
- [93] Camargo, M.M.A, Batistuzzo, J.A.O. “Fundamentos de Toxicologia.” 3ª Edição. São Paulo. Editora Atheneu, 2008. Pág.677
- [94] Guimarães, M., Santana, T. et al, “*Toxicidade e tolerância ao cádmio em plantas.*”, *Revista Trópica – Ciências Agrárias e Biológicas*, V.1, Nº 3, 2008, Pág. 58
- [95] George, F., “*Sobre o Conceito de Saúde Pública*”, 2011, disponível em: www.franciscogeorge.pt
- [96] Miller, D.M., Buettner, G.R., Aust, S.D., “Transition metals as catalysts of “autoxidation” reactions.” *Free Radic Biol Med* Nº8, 1990, Pág.95-108.
- [97] Vieira A. J. S. C. “Radicais oxidantes: da química à biologia.” 2006
- [98] Thompson & Thompson. *Genética Médica*. 6ª edição. Editora Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro, RJ. 2002. Pág.274-293.
- [99] *Patologia Geral - DB-301, Unidade V, FOP/UNICAMP. Áreas de semiologia e Patologia. “Biologia Tumoral e Carcinogénese”*
- [100] K Jomova, M.V., “*Advances in metal-induced oxidative stress and human disease*”. 2011, Pág. 65–87.
- [101] Schneider, K. “*Counseling about cancer: Strategies for genetic counseling.*” 2º Ed. New York: John Wiley & Sons. 2001
- [102] : HARRISON, T.R., FAUCI, A.S., “*Harrison Medicina Interna.*” 15º. Ed. McGraw-Hill, 2002.
- [103] Ljungberg, B., Cowan, N., Hanbury, D.C., Hora, M., Kuczyk, M.A., Merseburger, A.S., Mulders, P.F.A., Patard, J-J., Sinescu I.C., “*Guidelines on Renal Cell Carcinoma.*” European Association of Urology. 2010

- [104] Reilly, C., "Metal, Contamination of Food", London and New York: Elsevier Science Publishers Lt; 1991.
- [105] Ljungberg, B., Cowan, N., Hanbury, D.C., Hora, M., Kuczyk, M.A., Merseburger, A.S., Mulders, P.F.A., Patard, J-J., Sinescu I.C., "*Orientações sobre carcinoma das células renais*". 2009
- [106] Centers for disease control and prevention. "Questions and Answers About Kidney Cancer"
- [107] Sweeney J.P, et al. "Incidentally detected renal cell carcinoma: pathological features, survival trends and implications for treatment." Br J Urol, Pág.351-353, 1996
- [108] Hardell, L., Wing, A.M., Ljungberg, B., Dreifaldt, A.C., Degerman, A., Halmans, G., "Levels of cadmium, zinc and copper in renal cell carcinoma and normal kidney." Eur J Cancer Prev. 1994;3(1):45-8.
- [109] Fassina, A.S., Calliari, I., Sangiorgio, A., Rossato, M., Ramigni, M., Dal Bianco, M., Pagano, F., "Quantitative analysis of trace elements in human clear cell carcinoma of the kidney by energy-dispersive X-ray fluorescence." Eur Urol. 1990;18(2):140-4
- [110] Karcioğlu, Z.A., Sarper, R.M., Van Rinsvelt, H.A., Guffey, J.A., Fink, R.W., "Trace element concentrations in renal cell carcinoma." Cancer. 1978 Sep;42(3):1330-40.
- [111] Jennette, K.W., "The role of metals in carcinogenesis: biochemistry and metabolism.", Research Article. Environ Health Perspect., 1981; 40: 233–252.
- [112] Chronopoulos, J., Haidouti, C., Chronopoulou, A., Massas, I., "Variations in plant and soil lead and cadmium content in urban parks in Athens, Greece." Sci Total Environ. 1997;196:91–8.
- [113] Mantovani, A. et al, "Review article cancer-related inflammation". Nature 454, 436-444, 2008
- [114] Ogunlewe J.O., Osegbe D.N.. "Zinc and cadmium concentrations in Indigenous Blacks with normal, hypertrophic, and malignant prostate." Cancer 1989; 63: 1388-92.

[115] Brys, M. Nawrocka, A.D., Miekos, E. *et al.* "Zinc and cadmium analysis in human prostate neoplasms. Biol. Trace Elem. Res., 59, 145-152, 1997